

**De quelques
anesthésiques locaux de synthèse
inscrits au tableau C**



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

LE 13 JUILLET 1939

Par

Raymond COSTE

Pharmacien

*Préparateur délégué de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Montpellier*

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION : PHARMACIE)

Jury	{	MM. FAUCON, Professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
		MOUSSERON, Professeur.		
		JAULMES, Professeur,		

IMPRIMERIE A. E. MACABET FRÈRES
VAISON-LA-ROMAINE (Vaucluse)

—
1939

**De quelques
anesthésiques locaux de synthèse
inscrits au tableau C**

**De quelques
anesthésiques locaux de synthèse
inscrits au tableau C**



THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

LE JUILLET 1939

Par

Raymond COSTE

Pharmacien

*Préparateur délégué de Pharmacie Chimique
à la Faculté de Pharmacie de Montpellier*

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION : PHARMACIE)

Jury

MM. FAUCON, Professeur, *Président.*

MOUSSERON, Professeur.

JAULMES, Professeur,

Assesseurs.

IMPRIMERIE A. E. MACABET FRÈRES

VAISON-LA-ROMAINE (Vaucluse)

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P. Q)	Doyen.
A. FAUCON (O. *, I. P. Q, *, C. †, G. O. †)	Assesseur.
LEBLAYE (I. P. Q)	Secrétaire.

PROFESSEURS

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P. Q)	Pharmacie galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I. P. Q)	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I. P. Q)	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. *, I. P. Q, *, C. †, G. O. †)	Pharmacie chimique.
E. CANALS (I. P. Q)	Physique.
M. MOUSSERON (A. Q)	Chimie organique.
P. JAULMES	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. Q), ch. du Cours	Chimie minérale.

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (*, I. P. Q)

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (O. *, I. P. Q)

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. ASTRUC (O. *, I. P. Q)	Hydrologie.
A. JUILLET (I. P. Q)	Botanique.
A. FAUCON (O. *, I. P. Q, *, C. †, G. O. †)	Fonctions en chimie organique.
M. MOUSSERON (A. Q)	Chimie biologique.
P. JAULMES	Toxicologie.
J. GIROUX	Zoologie.
J. SUSPLUGAS	Cryptogamie.
L. ASTRUC	Législation pharmaceutique.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM.

L. FARRÉ (I. P. Q)	Chimie et Pharmacie.
J. SUSPLUGAS	Histoire naturelle.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A mon Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. M. FAUCON

*Professeur de Pharmacie chimique
à la Faculté de Pharmacie
Officier de la Légion d'Honneur*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MOUSSERON

*Professeur de Chimie organique et de Chimie biologique
à la Faculté de Pharmacie*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JAULMES

*Professeur d'Analyse et de Toxicologie
à la Faculté de Pharmacie*

Avant d'aborder cette étude, je tiens à exprimer toute ma gratitude à ceux qui, durant mon séjour à la Faculté de Pharmacie, ont bien voulu me témoigner leur sympathie et m'aider de leurs conseils.

A mon maître, Monsieur le Professeur Faucon, va toute ma reconnaissance. M'ayant agréé dans son laboratoire depuis le début de ma deuxième année d'études, il a été constamment pour moi un conseiller éclairé et bienveillant. Je dois beaucoup à la clarté et à la rigueur de son enseignement. Ses leçons magistrales sur les anesthésiques locaux de synthèse constituant une véritable mise au point de cette importante question, je ne pouvais que m'en inspirer pour l'élaboration de cette thèse.

Je remercie Messieurs les Professeurs Mousseron et Jaulmes d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de m'avoir ainsi donné une nouvelle marque de leur habituelle sollicitude.

Je ne saurais passer sous silence ce que je dois à Monsieur Castet, Chef de travaux, chargé du Cours auxiliaire de Pharmacie, avec qui j'ai travaillé en étroite collaboration au laboratoire de Pharmacie Chimique, dans une atmosphère d'agréable cordialité.

Que tous mes maîtres de la Faculté trouvent ici l'expression de ma vive gratitude. Grâce à leur exemple et à la haute valeur de leur enseignement, c'est avec la plus grande confiance que j'aborderai l'exercice de ma profession.

Enfin, je ne puis oublier la dette de reconnaissance que j'ai contractée envers ma mère et ma sœur. J'ai toujours trouvé auprès d'elles, à côté d'une affection inébranlable, les encouragements qui m'ont permis parfois de ne pas faiblir et de poursuivre la tâche que je m'étais assignée.

R. C.

ERRATA

—:—

PAGE 27 (19^e ligne), lire :

à la fonction alcool secondaire.

PAGE 39 (3^e ligne), lire :

Para-amino-benzoyl-1-diméthylamino-2-méthyl-3-butanol

PAGE 79 (1^e ligne), lire :

Un deuxième essai effectué sur 0,35 gramme de Butelline.

PAGE 110 (23^e ligne), lire :

$10 \times 0,028665 = 0,2866$

PAGE 111 (5^e ligne), lire :

0,2866 + 0,56

PAGE 132 (5^e ligne), lire :

seulement avec le sulfate de Butelline,

PAGE 132 (7^e ligne), lire :

seulement avec la Pantocaïne.

PAGE 137 (11^e et 12^e lignes), lire :

par l'emploi du réactif de Mandelin et du ferrocyanure de potassium,

PAGE 137 (13^e et 14^e lignes), lire :

par l'emploi du chlorure de zinc.



INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux de synthèse, dont l'emploi est actuellement très répandu en chirurgie, ont fait l'objet de nombreuses études ayant pour but de connaître leur valeur au point de vue physiologique et leur degré de toxicité.

Nous nous sommes proposé, dans ce travail, d'indiquer les réactions chimiques capables de caractériser et de différencier, les uns des autres, certains d'entre-eux.

Le nombre des anesthésiques locaux est actuellement très grand. Nous devons classer à part la Cocaïne, produit naturel prototype de ces agents d'insensibilisation, et, parmi les composés synthétiques, la Stovaïne et la Novocaïne, les plus connus d'entre eux, qui ont fait l'objet de nombreuses études. Ces deux anesthésiques, que nous trouvons inscrits au Codex, ont pu être remplacés dans la pratique par de nouveaux succédanés de la Cocaïne, ils n'en demeurent pas moins intéressants tant par leur valeur propre que par les enseignements qu'ils nous apportent.

Nous avons du limiter cette étude à quelques anesthésiques locaux. N'ayant pu nous en procurer certains qui nous au-

raient permis d'étendre notre travail à des séries différentes de la chimie organique, nous avons choisi quelques corps parmi les amino-alcools présentant des structures de plus en plus complexes. C'est ainsi que nous avons étudié successivement :

parmi les amino-alcools primaires, en les classant par complexité croissante de leurs molécules : la PANTOCAINE, la BUTELLINE (sulfate), la LAROCAINE ;

parmi les amino-alcools secondaires : la TUTOCAINE ;

parmi les amino-alcools tertiaires : l'ALYPINE (nitrate).

Afin de caractériser ces composés, nous proposons quelques réactions chimiques très simples et ne nécessitant pas de nombreuses manipulations. Ce sont des réactions de coloration, des réactions de précipitation suivies, dans certains cas, de réactions micro-cristallines susceptibles de fournir des renseignements complémentaires et utiles.

Au cours de notre travail, nous avons été amenés à préciser les conditions de dosage de ces corps. Indépendamment de la méthode pondérale, basée sur l'emploi de l'acide silicotungstique, nous avons étudié des méthodes faciles à réaliser dans le laboratoire du pharmacien. C'est ainsi que nous avons proposé une méthode colorimétrique susceptible de fournir des renseignements suffisants pour le contrôle du titre des solutions habituellement employées en thérapeutique.

Nous avons divisé cette étude en deux parties.

Dans la première partie, nous rappelons brièvement les données, déjà acquises, relatives à l'anesthésie générale, à l'anesthésie locale et à l'ensemble des anesthésiques locaux de synthèse. D'autre part, comme les quelques produits que nous étudions ont été récemment inscrits au tableau C de notre pharmacopée, il nous a paru utile de rappeler les instructions générales appliquées à la détention, au commerce et à la vente de ces substances dites « dangereuses ».

Dans la deuxième partie, nous avons étudié successivement les cinq anesthésiques locaux dont nous avons donné la liste

plus haut. Ces études ont été poursuivies systématiquement. Pour chaque corps, nous avons essayé les mêmes réactifs, à seule fin de pouvoir comparer entre-eux les résultats obtenus.

Enfin, détachant de toutes les réactions que nous avons effectuées celles qui nous ont paru les plus caractéristiques, de leur examen comparé nous avons pu conclure qu'il était possible d'identifier et de différencier, les uns des autres, les quelques anesthésiques locaux objet de notre travail.

PREMIÈRE PARTIE

I. — ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Parmi les différentes pratiques permettant d'atténuer la douleur, les propriétés de l'opium furent connues dès une époque très ancienne. Selon Hippocrate, cette drogue est un somnifère et, plus tard, Pline expose ses usages médicaux.

D'autre part, Hérodote rapporte que le chanvre indien, connu de longue date par les Hindous et les Chinois, aurait été transporté par les Scythes lors de leur invasion dans l'Europe occidentale 1500 ans avant J. C.

Mais, si les anciens connurent ces substances capables de provoquer la narcose ou l'ivresse, s'ils pratiquaient également des manœuvres plus ou moins grossières pour frapper l'imagination du malade, il semble bien qu'ils reconnaissent leur incapacité à s'affranchir sûrement de la douleur. D'où l'aphorisme d'Hippocrate transmis par les auteurs du moyen-âge : « *Divinum opus est sedare dolorem* ».

On signale que les Assyriens pratiquaient la compression du cou des enfants sur lesquels ils devaient faire l'opération de la circoncision. Les Grecs, les Romains faisaient sur la région opératoire des frictions au moyens de plantes de la fa-

mille des Urticacées. Les Chinois utilisaient des applications avec la pierre de Memphis, du nom du lieu d'où celle-ci était extraite. Cette pierre, probablement du carbonate de chaux, broyée avec du vinaigre produisait un dégagement d'acide carbonique aux propriétés légèrement anesthésiques. Au moyen-âge on utilisait des potions à base d'opium, de jusquiame, de mandragore, de haschich ; on s'adressait également à la suggestion ou à l'hypnotisme.

Il y a plus d'un siècle, JAMES MOORES proposait la compression des nerfs, d'autres chirurgiens pratiquaient la compression des vaisseaux de la région à insensibiliser et LARREY, entre autres, employait la réfrigération. Mais, malgré tous ces procédés, seule la dextérité du praticien demeurait le meilleur facteur de la réussite opératoire.

En 1799, HUMPHREY DAVY découvrait l'anesthésie générale par des inhalations de protoxyde d'azote. Cette technique se montra trop dangereuse par la suite et fut abandonnée à cause des accidents trop graves qu'elle occasionna. Et, en 1839, le professeur VELPEAU disait à ses assistants : « Éviter la douleur en chirurgie est une chimère qu'il n'est plus possible de poursuivre aujourd'hui ».

Trois ans plus tard, le 30 Mars 1842, en Amérique, un médecin de campagne CRAWFORD LONG réussissait à enlever sans douleur une petite tumeur ganglionnaire du cou grâce aux inhalations d'éther, dont c'était la première application en vue de l'insensibilisation opératoire.

Le 10 Décembre 1844, un dentiste américain HORACE WELLS vérifiait sur lui-même les expériences de Davy ; et, d'après les résultats satisfaisants obtenus, il pensait qu'une ère nouvelle s'ouvrait en chirurgie dentaire. Enfin, le 17 Octobre 1846, l'anesthésie par l'éther faisait son entrée dans la grande chirurgie grâce aux efforts de quatre américains MORTON, JACKSON, JOHN WARREN et HAYWARD.

Ainsi, il n'y a pas encore un siècle que la chirurgie a été

affranchie de la douleur par l'emploi de composés chimiques fournis par le laboratoire.

Certains d'entre-eux furent découverts ou préparés bien longtemps avant leur utilisation en chirurgie. Il a fallu trois cents ans pour que l'éther, découvert depuis 1540 par les alchimistes, ait reçu sa première application dans la technique opératoire. Dès 1776, PRIESTLEY découvrait le protoxyde d'azote ; après les essais de Davy, il n'est devenu que de nos jours un anesthésique fort apprécié. En 1831, SOUBEYRAN préparait le chloroforme qui figura longtemps dans les vitrines des laboratoires comme un produit d'intérêt purement scientifique.

Actuellement, la collaboration étroite de la recherche chimique et de son application médico-chirurgicale, en permettant l'utilisation de nouveaux agents d'insensibilisation et le perfectionnement constant des techniques employées apporte au problème de l'anesthésie des données toujours nouvelles qui le maintiennent sans cesse à l'ordre du jour.

II. — ANESTHÉSIE LOCALE

Les techniques perfectionnées, l'emploi de masques et de mélanges titrés ont diminué de plus en plus les risques de l'anesthésie générale. Cependant, le problème du shock, les nausées post-opératoires, les complications pulmonaires et les lésions provoquées par les anesthésiques volatils sur les organes éliminateurs restent un danger dont il faut tenir compte.

La découverte des propriétés anesthésiantes de la feuille de Coca par SCHEIZIR, qui constata son action sur la langue après mastication, fut à la base d'une nouvelle technique permettant d'insensibiliser seulement la partie du corps soumise à l'intervention chirurgicale.

L'usage des feuilles de Coca comme masticatoire remonte aux temps les plus anciens. PIZARRE le trouve établi depuis l'époque la plus reculée au Pérou chez les Incas. Les propriétés de cette drogue furent connues en Europe dès 1688 lors de la traduction du livre de GARSILASO INCA DE LA VEGA sur le Pérou et ses habitants ; et JOSEPH DE JUSSIEU en envoyait des spécimens à Paris en 1750.

En 1847, PRESCOTT signala que les Indiens pouvaient,

grâce à cette pratique, accomplir de longs voyages sans fatigue apparente? Plus tard GAEDECKE (1855) isolait de la plante un principe qu'il appelait érythroxyline. NIEMANN (1859) observa que ce corps reproduisait sur la langue la même action que la feuille de Coca. Il le dénomma Cocaïne.

Ce fut KÖELLER qui, en Septembre 1884, au Congrès d'ophtalmologie de Vienne, révéla aux cliniciens l'action analgésiante de cet alcaloïde. Il montra que si l'on instille dans l'oeil V à X gouttes d'une solution de Cocaïne au 1/1000^e, on produit l'insensibilisation de la cornée et de la conjonctive. C'était le début d'une prodigieuse carrière qui devait, après des perfectionnements techniques, donner à l'anesthésie locale l'importance qu'elle a de nos jours.

Mais la Cocaïne, malgré le succès foudroyant qui marqua son entrée en chirurgie, ne tarda pas à se révéler douée de propriétés très toxiques et de ce fait dangereuse à utiliser. C'est ainsi que certains sujets offrent, en effet, à son égard une idiosyncrasie spéciale et présentent des symptômes d'empoisonnement avec des doses même infimes; symptômes apparaissant brusquement et caractérisés par des vertiges, de la pâleur, des syncopes et de la faiblesse cardiaque et respiratoire. De plus, les phénomènes d'intoxication chronique, constituant la cocaïnomanie, qui en font un danger social, devaient bientôt rendre son emploi limité et soumis à un contrôle sévère.

Au premier engouement succéda une période de réaction vive pendant laquelle les griefs s'accumulèrent. On insista, entre autres, sur la difficulté de stériliser ses solutions, sur sa susceptibilité à l'égard des alcalis. Il faut bien reconnaître cependant qu'elle se montre aussi efficace appliquée sur les muqueuses ou injectée dans les tissus. Mais, dans certains cas, elle ne donne pas les résultats désirés et certains malades sont réfractaires à l'anesthésie cocaïnique. On pourrait dire à son sujet, comme on l'a dit du chloroforme, qu'elle est un « anesthésique à surprise ».

L'alcaloïde se montrant trop dangereux, on pensa

qu'il était possible de trouver un composé synthétique susceptible de le remplacer avantageusement sans présenter les dangers qui poussaient les praticiens à le délaissier. Les connaissances acquises dans le domaine de la chimie permettaient d'entreprendre cette tâche, et depuis de nombreux travaux ont été effectués à cet effet.

Il semble bien que l'anesthésique local de synthèse idéal n'ait pas encore été trouvé. Il ne faut pas perdre de vue que la toxicité paraît être, dans la majeure partie des cas, la rançon de la spécificité d'un médicament. Seul, l'écart plus ou moins grand qui existe entre la dose toxique et la dose thérapeutique peut le rendre plus ou moins maniable.

Toutefois, ces recherches n'ont pas été entreprises en vain. Actuellement, l'arsenal pharmaceutique comprend de nombreux composés de synthèse susceptibles de donner une garantie de sécurité satisfaisante.

Ces progrès, réalisés au laboratoire, ont pu être obtenus grâce aux efforts conjugués des chimistes et des praticiens.

Parallèlement, ceux-ci ont perfectionné les techniques utilisées pour l'anesthésie locale qui peut être réalisée aujourd'hui selon trois méthodes :

1° *Par action de surface*, c'est-à-dire par contact direct de la solution anesthésique avec les couches superficielles du champ opératoire.

2° *Par infiltration sous-cutanée ou sous-muqueuse* de tous les étages de tissus qui vont être soumis à l'action du chirurgien ;

3° *Par interruption temporaire de la conduction des troncs nerveux* ou de leurs branches qui commandent à la sensibilité de la région sur laquelle doit porter l'opération.

Il existe ainsi trois formes de l'anesthésie locale : *anesthésie de surface*, *anesthésie d'infiltration* et *anesthésie de conduction* ou mieux *anesthésie régionale*.

Tous les anesthésiques locaux de synthèse n'agissent pas

de la même façon. J. RÉGNIER (1) a montré, par exemple, que la Butelline est un bon anesthésique local de surface et s'apparente ainsi à la Cocaïne, qui en demeure le type, alors que la Novocaïne est surtout un anesthésique d'infiltration. Il est donc possible de choisir le corps approprié au genre d'anesthésie que l'on désire obtenir.

D'autre part, la notion que l'Andrénaline renforce l'action anesthésique locale des substances du groupe de la Cocaïne et des amino-alcools (2) et qu'inversement celles-ci accroissent son effet vaso-moteur (3) a permis d'obtenir des résultats heureux grâce à leur association.

Enfin, nous devons signaler que l'emploi des anesthésiques locaux de synthèse a rendu possible le développement de la rachi-anesthésie qui, sans eux, ne se fut pas produit, la Cocaïne s'étant révélée trop dangereuse pour cet usage. L'introduction en thérapeutique de composés tels que la Stovaïne ou la Novocaïne a permis à cette technique de se perfectionner à un tel point qu'elle est aujourd'hui appliquée pour de grandes interventions chirurgicales à la place de l'anesthésie générale.

(1) J. RÉGNIER. — Méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux, p. 180, *Thèse médecine*, Paris 1929.

(2) E. RENTZ. — *Arch. exp. path. pharm.*, t. 144, p. 311, 1929. *B. S. P.*, t. 37, p. 521, 1930.

(3) J. MUNCH et W. DECKERT. — *J. Am. pharm. Assoc.*, t. 19, p. 354, 1930.

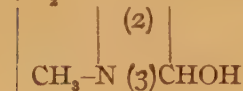
C. I. t. 25, p. 1460, 1931.

III. — LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX DE SYNTHÈSE

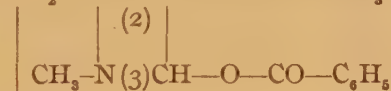
Après la découverte de la Cocaïne, de nombreux travaux furent effectués en vue de connaître la constitution chimique exacte de cet alcaloïde.

L'analyse chimique fut entreprise par Lossen, Einhorn, Ladenbourg.

Sa synthèse fut l'œuvre de WILLSTAETER. Après avoir établi la constitution chimique de l'ecgonine (1), obtenue par Meerck en 1885 comme résidu de la préparation de la Cocaïne gauche, il put obtenir synthétiquement l'alcaloïde lui-même et en établir ainsi la formule exacte (2, 3).



ECGONINE



COCAINE

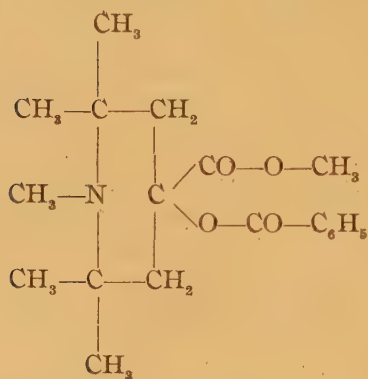
(1) R. WILLSTAETER. — *Ber.*, t. 31, pp. 1534, 2498, 2655, 1898; t. 32, pp. 1635, 1899; t. 34, pp. 1475, 1909.

(2) R. WILLSTAETER. — *Lieb. Ann.*, t. 326, p. 42, 1903.

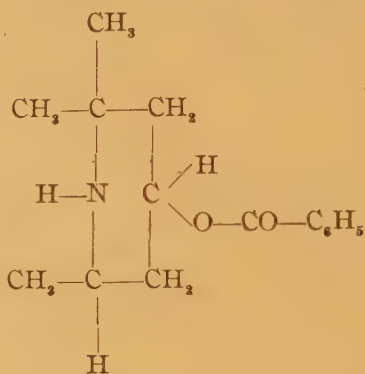
(3) R. WILLSTAETER, O. WOLFES et H. MAEDER. — *Ann. Chem.*, t. 434, pp. 111-139, II. 1923.

La Cocaïne est constituée par un amino-acide-alcool dont la fonction acide estérifie l'alcool méthylique et la fonction alcool est estérifiée par l'acide benzoïque. Cette donnée importante fut le point de départ de multiples recherches en vue de la préparation des anesthésiques locaux de synthèse.

Dès 1898, SCHÉRING (1) avait pu obtenir des composés synthétiques se comportant comme des succédanés de la Cocaïne (2). Ce sont les Eucaines A et B.



EUCAINE A



EUCAINE B

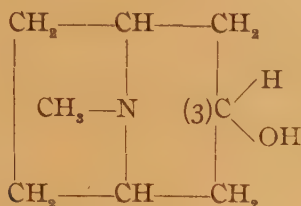
La structure de l'Eucaine A est très voisine de celle de la Cocaïne. Alors que dans l'alcaloïde de la Coca, nous trouvons comme noyau fondamental le tropane constitué par les deux cycles condensés de la pipéridine et de la pyrrolidine, dans l'Eucaine A, nous ne trouvons plus que le noyau de la pipéridine. L'ouverture du cycle à cinq chaînons, remplacé par des résidus méthyle, n'influe en rien sur les propriétés physiologiques de ce composé qui est utilisé en Allemagne comme un analgésique puissant.

D'autre part, nous savons que la Cocaïne comme certains alca-

(1) SCHÉRING. — *C. B.*, p. 639 (II. 1898),
D. R. P. 90069, 90245, 97672, 102235.

(2) VINCI. — *Arch. path. anat. u. physiol.*, t. 145, p. 48, et t. 154,
p. 549.

loïdes des Solanées, dont le type est l'Atropine, dérivent du même amino-alcool, le tropanol 3



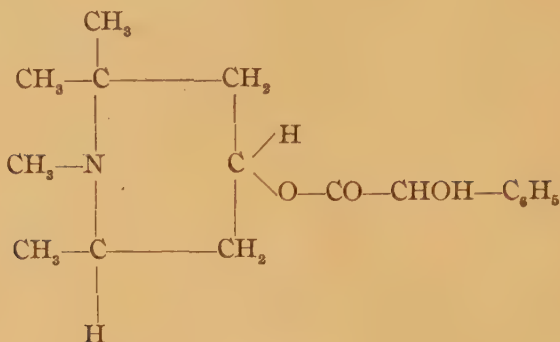
qui peut se présenter sous les deux formes stéréoisomériques cis et trans, suivant que la fonction alcool en 3 se trouve placée sur le même plan que l'azote méthylé ou dans un plan différent. Ces deux stéréoisomères ont reçu les noms de pseudotropanol, forme cis (isomère stable) et de tropanol, forme trans (isomère instable). Le premier conduit aux alcaloïdes de la Coca, le second à certains alcaloïdes des Solanées.

Il suffit donc d'une simple position différente des atomes dans la molécule du noyau fondamental pour conduire à des composés doués de propriétés physiologiques très différentes ; la Cocaïne étant analgésique et anesthésique, l'Atropine se révélant pourvue de propriétés éminemment mydriatiques.

Il semble bien que la fonction acide estérifiant l'alcool méthylique que nous trouvons fixée sur l'atome de carbone 2 de la Cocaïne ne joue pas un rôle efficace dans l'action physiologique de ce composé. En effet, si nous étudions la structure de l'Eucaïne B, succédané de la Cocaïne, nous voyons que seule subsiste la fonction alcool estérifiée par l'acide benzoïque. Nous savons également que l'ecgonine, d'où dérive la Cocaïne, possédant une fonction acide libre, n'a pas de propriété anesthésique.

Le rôle joué par les différents acides estérifiant la fonction alcool de l' amino-alcool n'est pas négligeable. C'est ainsi que dans la molécule de l'Atropine, nous trouvons l'acide tropique et non l'acide benzoïque comme agent d'estérification. De même, parmi

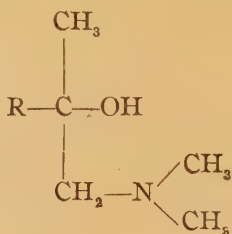
les composés synthétiques, considérons l'Euphtalmine qui diffère peu de l'Eucaine B.



EUPHTALMINE

Nous constatons également que ce n'est plus l'acide benzoïque qui joue le rôle d'agent d'estérification, mais l'acide phénylglycolique. Or ce composé se présente comme un excellent dérivé de l'Atropine ; son action mydriatique est indiscutable.

Le problème qu'avaient à résoudre les chimistes consistait à trouver un anesthésique local aussi peu toxique que possible. Il est certain que les Eucaines ont une toxicité moindre que la Cocaïne. Cependant le noyau pipéridinique figurant dans leurs molécules n'excluait pas toute crainte à ce sujet. FOURNEAU eut l'idée de préparer une sorte de « Cocaïne simplifiée » en partant d'amino-alcools relativement simples afin d'obtenir le résultat recherché. Il s'est limité à l'étude des dérivés se rattachant à la série des amino-alcools à fonction tertiaire du type



qu'il obtenait en appliquant la technique de GRIGNARD en passant par les composés organo-magnésiens.

De tels composés estérifiés par l'acide benzoïque donnent des corps dont les chlorhydrates sont peu toxiques et anesthésiques. Pour des raisons économiques et organoleptiques, FOURNEAU a choisi en 1904 le chlorhydrate du benzoyl-diméthylamino-diméthyléthylcarbinol qu'il désigna sous le nom de Stovaïne (1). Ce composé se révéla comme un excellent succédané de la Cocaïne.

Par la suite, les travaux se multipliant, de nombreux composés anesthésiques se rattachant aux amino-alcools furent isolés. On a estérifié non seulement des amino-alcools tertiaires, mais aussi, dans l'ordre chronologique, des amino-alcools secondaires et finalement des amino-alcools primaires. On a pu ainsi obtenir des composés qui se sont révélés de bons anesthésiques locaux tout en présentant une toxicité atténuée. Actuellement, il semble bien que les meilleurs soient fournis par les amino-alcools les plus simples et qu'il n'est pas nécessaire de s'adresser à la fonction alcool tertiaire comme on l'avait cru au début, probablement par analogie avec l'alcaloïde type.

De même, on pensait qu'il était bon d'employer comme agent d'estérification l'acide benzoïque que nous trouvons dans la molécule de la Cocaïne. Mais, par la suite, d'autres acides furent essayés avec succès, parmi lesquels nous pouvons citer : l'acide para-aminobenzoïque, qui a permis d'obtenir des anesthésiques locaux très appréciés, l'acide méta-aminobenzoïque, les acides alcoyl-aminobenzoïques, l'acide cinnamique, l'acide para-aminocinnamique, les acides oxy-cinnamiques, l'acide phényl-acétique.

Les esters d'amino-alcools sont, le plus souvent, employés à l'état de chlorhydrate. Cependant, il a été reconnu que la nature de l'acide servant à la salification de la base présentait aussi une

(1) FOURNEAU. — *B. S. P.*, t. 10, p. 141, 1904.
C. R., t. 138, p. 766, 1904.

grande importance. C'est ainsi que l'emploi de l'acide phénylacétique au lieu de l'acide chlorhydrique, dans le cas de la Cocaïne, conduit à un sel ayant une activité dix fois plus grande. De même, la neutralisation de la base de la Novocaïne par l'acide carbonique, ou par les acides β phényl-propionique et isobutyrique, fournit des sels ayant un pouvoir anesthésique de beaucoup supérieur au chlorhydrate.

Actuellement, nous rencontrons des anesthésiques locaux dans de nombreuses séries organiques, parfois isolés au milieu de corps peu différents quant à leur structure, mais doués de propriétés physiologiques très dissemblables, tels que les Phénétidines, les Uréthanes.

Dans l'état actuel des travaux, il semble que nous puissions classer ainsi les anesthésiques locaux :

A — ESTERS D'AMINO-ALCOOLS ALCANIQUES :

1^o *Alcools primaires* :

Série de la Novocaïne

2^o *Alcools secondaires* :

Série de la Tutocaïne

3^o *Alcools tertiaires* :

Série de la Stovaïne

B — ESTERS D'AMINO-ALCOOLS HÉTÉROCYCLIQUES :

1^o *Dérivés de la Pipéridine* :

Série des Eucaïnes :

Série de la Dolantine

2^o *Dérivés de la Pipérazine*

3^o *Thiomorpholine propanol*

4^o *Dérivés du Tropane* :

Série des Eucaïnes

5^o *Dérivés de la Quinoléine* :

Percaïne

C — ESTERS DE L'ACIDE PARA-AMINOBENZOÏQUE :

Série de l'Anesthésine

D — ESTERS D'ACIDES AMINO-OXY-BENZOIQUES :

Série des Orthoformes

E — GROUPE DES PHÉNÉTIDINES :

Série de l'Holocaïne

F — GROUPE DES URÉTHANES :

Type : Diothane

G — GROUPE DE LA GUANIDINE

Type : Acoïne.

H — DÉRIVÉS DU BÉNZO-DIAZOL

I — LA QUININE-URÉE

J — LES ALCALOÏDES :

Cocaïne

Delcaïne

Allyl-cocaïne

Atropa-cocaïne

Quelles sont les qualités qu'un bon anesthésique local de synthèse doit présenter ? FOURNEAU (1) les a indiquées.

Il doit être :

1^o Très soluble dans l'eau ;

2^o Stérilisable (en solution aqueuse) par la chaleur ;

3^o Presque insipide ;

4^o Très peu toxique ;

5^o Il ne doit pas donner de sensation de cuisson quand on l'instille sous les paupières ou qu'on l'injecte sous la peau ;

6^o Il doit avoir une forte action anesthésique, à la fois profonde, progressive et pas brutale ;

7^o Il ne doit pas altérer les fibres nerveuses d'une façon permanente et doit disparaître sans laisser de traces ;

8^o Il doit avoir une action vasoconstrictive manifeste et anémier les régions et les muqueuses avec lesquelles il vient en contact ;

9^o Son prix ne doit pas être prohibitif ;

(1) FOURNEAU — Préparation de médicaments organiques, pp. 94-95.

10° Il ne doit pas précipiter les sels de métaux lourds (mercure).

En tête de la liste, FOURNEAU mentionne le caractère de solubilité. En effet, plus un corps sera soluble dans l'eau, plus il diffusera dans les humeurs de l'organisme. Son action s'étendra sur une plus grande surface : c'est le cas de la Novocaïne, de la Stovaïne, de la Larocaïne, etc. ; un composé peu soluble ne provoquera, par contre, l'anesthésie que sur une surface très limitée : ainsi l'Anesthésine, la Propésine.

A ces notions très importantes, nous pouvons ajouter le pouvoir rotatoire. Comme la cocaïne (1,2), plusieurs de ses succédanés synthétiques peuvent être dédoublés en isomères droit et gauche. Or ces deux isomères ne possèdent pas la même activité physiologique ; c'est d'ailleurs un phénomène assez courant en biologie. Ainsi la Stovaïne droite est trois fois plus anesthésique que la Stovaïne gauche.

Il est également un caractère physique que nous ne pouvons passer sous silence. Un bon anesthésique local de synthèse doit fournir des solutions aqueuses ayant un pH très voisin de la neutralité. J. RÉGNIER (3) a montré que le pouvoir anesthésique augmente à mesure que l'acidité diminue. De plus, cette notion est très importante en rachianesthésie (4), car le liquide céphalo-rachidien a un pH de 8,15 et l'introduction d'un liquide de pH beaucoup plus bas occasionnerait des troubles graves et ne permettrait pas l'utilisation de doses suffisantes à une bonne anesthésie.

Nous ne pouvons terminer cette étude sommaire et générale sur les anesthésiques locaux de synthèse sans mentionner quelques unes des diverses techniques utilisées pour déterminer leur action.

Il est, certes, délicat de mesurer exactement l'action anes-

(1) R. WULSTAETER, O. WOLFES et H. MAEDER. — Loc. cit.

(2) GOTTLIEB. — *Arch. F. Exp. Path. u. Pharm.*, t. 97, pp. 113, 1923.

(3) J. RÉGNIER. — *B. S. P.*, t. 31, pp. 513-519, 1924.
C. R., t. 179, p. 354.

(4) LYNN et LOFGREN. — *Am. Ph. Assoc.*, t. 14, p., 970-972. p. 1925.

thésique de ces divers composés. Dans le domaine de la biologie, les mêmes causes ne produisent pas toujours les mêmes effets. Opérant « in vivo », la réaction utilisée est toujours fonction du coefficient personnel et varie avec chaque individu. Cependant, diverses techniques ont été proposées, et, malgré l'approximation des résultats obtenus, elles donnent des renseignements suffisants.

J. RÉGNIER (1) utilise l'anesthésie de la conjonctive de l'œil du lapin obtenue au moyen de solutions anesthésiques à 10 pour 100 avec lesquelles il remplit, toutes les 10 minutes, le sac conjonctival. Il essaye ensuite l'activité du médicament en touchant 10 minutes après chaque application la cornée avec un crayon.

Egalement J. RÉGNIER (1) a proposé une autre technique fondée sur l'action des anesthésiques locaux sur la cornée du lapin. Cette action est marquée par la suppression du réflexe cornéen. Un œil normal se ferme dès le premier attouchement léger de la cornée à l'aide d'un crin fin. Un œil anesthésié ne réagit plus à cette excitation unique ; sa faculté de réponse aux excitations répétées dépend du degré d'anesthésie. Il suffit donc de déposer une goutte d'anesthésique sur la cornée du lapin et de compter le nombre d'excitations nécessaires à la production du réflexe.

Mc GUIGAU (2) pratique l'anesthésie des pattes de grenouilles. Après les avoir plongées dans des solutions anesthésiques, il détermine le degré d'anesthésie en les immergeant dans des solutions acides.

L'anesthésie du nerf sciatique de grenouille, ainsi que des injections intradermiques chez l'homme suivies de piqures de la zone injectée à l'aide d'une aiguille ont également été proposées.

Les différentes recherches effectuées semblent indiquer

(1) J. RÉGNIER. — *C. R.*, t. 179, p. 354.

(2) Mc GUIGAU. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, t. 13, pp. 316-317, 1924.

que l'action des différents anesthésiques locaux varie de l'un à l'autre et qu'il n'existe pas deux composés, même voisins quant à leur structure chimique, qui présentent une activité physiologique rigoureusement identique.

La technique habituellement employée pour mesurer la toxicité de ces composés consiste à pratiquer des injections intramusculaires sur des souris de même poids. On peut déterminer ainsi la dose mortelle.

Quoique les anesthésiques locaux de synthèse présentent, en général, une toxicité plus faible que la Cocaïne, et ne provoquent pas les phénomènes d'accoutumance qui ont rendu l'emploi de ce dernier très réservé, ils n'en demeurent pas moins des composés dangereux. L'usage de certains d'entre eux rapidement répandu en thérapeutique et la nécessité de les soumettre à une réglementation ont poussé les pouvoirs publics à les inscrire au tableau C de notre pharmacopée dont nous allons nous occuper dans le chapitre suivant.

IV. — LE TABLEAU C

La loi du 21 Germinal An XI, confirmant les édits royaux de 1682 et 1777, prévoyait dans ces articles 34 et 35 que les substances vénéneuses devraient être détenues par les pharmaciens et les épiciers dans des lieux surs et séparés, dont ils auraient seuls la clef. Ces substances ne devaient être vendues qu'à des personnes connues et en ayant l'emploi dans leur profession. De plus, un registre spécial de vente devait être ouvert, sur lequel les acheteurs auraient à inscrire leur nom et adresse, leur qualité, la nature et la quantité de la drogue achetée et l'usage qu'ils se proposaient d'en faire.

Ce n'était qu'une ébauche de règlement et son insuffisance permettait de déplorer de nombreux abus. Il n'y avait aucune nomenclature officielle ; les tribunaux devaient apprécier la nature des substances qui leur étaient dénoncées.

L'opinion ne tarda pas à s'émouvoir du nombre croissant des empoisonnements et du danger que le développement des sciences chimiques faisait courir à la santé publique. Aussi, le législateur, par la loi du 19 Juillet 1845, abrogea les dispositions de la loi de Germinal, reconnues inopérantes, et édicta

des peines sévères à l'égard de tous ceux qui contreviendraient à la réglementation concernant l'achat, la vente et l'emploi des substances vénéneuses. Les pouvoirs spéciaux furent délégués au Gouvernement pour déterminer par voie d'ordonnances les substances justiciables d'une réglementation et pour fixer les bases de celle-ci.

L'ordonnance du 29 Octobre 1846 contenait une nomenclature des poisons et une série de prescriptions dont un grand nombre a été maintenu par la suite. D'autre part, le principe était déjà reconnu qu'il fallait « se tenir constamment au courant des progrès de la science pour pouvoir modifier rapidement la nomenclature des substances dont le commerce illicite entraîne l'application des pénalités ». (Rapport de M. Ogier au Sénat).

Par la suite, les nombreuses découvertes de la chimie, l'usage de plus en plus répandu des substances vénéneuses, et, surtout, la nécessité de contrôler le commerce des stupéfiants et d'en réprimer énergiquement les abus, imposèrent une réglementation plus sévère et plus rationnelle. Le législateur intervint ; il promulgua la loi du 12 Juillet 1916 qui modifiait et complétait celle du 19 Juillet 1845.

La loi du 12 Juillet 1916 complétée par les lois des 13 Juillet 1922 et 20 Décembre 1933, ainsi que les décrets des 14 Septembre 1916, 20 Mars 1930 et 9 Novembre 1937 constituent la charte actuelle sur le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses.

Le principe est maintenu que la vente, l'achat et l'emploi desdites substances, qui doivent être l'objet de règlements d'administration publique., sont fixés par décrets et arrêtés. De plus, les pénalités relatives au commerce et à l'usage illicite des stupéfiants sont renforcées et même aggravées par les deux dernières lois.

Une notion nouvelle est introduite : l'inscription des substances vénéneuses sur trois listes dites tableaux A, B et C, sui-

vant leur degré de toxicité et la rigueur plus ou moins grande des prescriptions à imposer à leur commerce.

Cette disposition se trouve énoncée ainsi dans le rapport au Président de la République accompagnant le décret du 14 Septembre 1916 : « *Les deux premières catégories comprennent les substances les plus toxiques : ce sont les substances vénéneuses proprement dites. Le plus grand nombre d'entre elles a été groupé dans le tableau A et les autres dans le tableau B, qui ne contient qu'un petit nombre de substances que l'on peut appeler les toxiques stupéfiants et pour lequel un régime particulièrement sévère a été prévu. — La troisième catégorie comprend les substances moins toxiques que les précédentes, mais dont l'emploi peut cependant offrir assez de dangers pour qu'il apparaisse nécessaire d'imposer à leur Commerce certaines mesures de précaution : ce sont les substances dites dangereuses qui ont été réunies dans le tableau C.* ».

Les listes, composant ces trois tableaux, étant limitatives, on ne doit pas tenir pour vénéneuse une substance qui n'y est pas inscrite. Cependant, il existe des produits qui, n'étant pas soumis à cette législation, doivent être tenus séparés des autres. Le Codex termine les articles les concernant par la mention « à séparer ». Les vases contenant ces produits doivent porter une étiquette sur laquelle est inscrit en noir le nom de la substance et une bande de couleur verte portant la mention « *A SÉPARER* ». En cas de désaccord entre les deux listes, l'inscription au tableau C du décret l'emporte toujours sur la liste des « à séparer » du Codex.

En ce qui concerne les substances inscrites au tableau C, la législation actuelle peut se résumer ainsi :

1^o Le commerce de ces substances, dès lors qu'elles ne sont pas vendues au poids médicinal, c'est-à-dire dans un but curatif, est libre. Aucune formalité n'est imposée, ni déclaration préalable, ni tenue de registre.

Il est simplement prescrit à tous ceux qui les détiennent en vue de la vente de les séparer des autres produits destinés à l'alimentation des hommes et des animaux. Il n'est plus que-

tion, comme pour les substances du tableau A, et surtout pour celles du tableau B, d'armoires spéciales et de meubles fermant à clef ; aucune disposition particulière n'est imposée.

Le détenteur est tenu de les conserver enfermées dans des récipients ou enveloppes munis d'une étiquette portant toujours le nom officiel de la substance tel qu'il figure au tableau annexé au décret ; indépendamment de tout synonyme, de tout nom vulgaire ou de fantaisie pouvant lui être appliqué. Enfin, le récipient doit être entouré d'une bande verte portant en caractères apparents le mot « *DANGEREUX* ».

Lors de la vente, le nom et l'adresse du vendeur doivent être inscrites sur le récipient en plus des étiquettes réglementaires.

Les dispositions relatives à la liberté du commerce de ces substances comportent, cependant, une exception visant la saccharine qui est soumise à un règlement sévère sous le contrôle de la régie. Le pharmacien, comptable des quantités reçues par lui en nature, doit justifier des « entrées » et des « sorties » nécessitées par l'exécution des ordonnances.

2^o La délivrance des substances du tableau C pour l'usage de la médecine humaine ou vétérinaire est réservée aux pharmaciens, aux médecins et aux vétérinaires autorisés.

Ces substances, ou les préparations qui les contiennent, ne peuvent être délivrées pour cet usage que sur la prescription d'un médecin ou d'un vétérinaire. Cependant, elles peuvent être délivrées également sur la prescription d'un chirurgien-dentiste ou d'une sage-femme diplômée.

Les pharmaciens doivent inscrire toute ordonnance prescrivant ces produits sur un registre spécial de vente où ils doivent également mentionner le nom et l'adresse de l'auteur de la prescription. Ils ne peuvent la rendre à l'acheteur que revêtue du timbre de l'officine, du numéro sous lequel elle a été inscrite ainsi que de la date de la prescription.

Cette ordonnance est renouvelable, mais seulement après un délai déterminé par le mode d'administration indiqué par son auteur. De plus, chaque renouvellement doit être mentionné

sur le registre de vente sous un nouveau numéro d'ordre ; cette inscription pouvant consister en la seule indication du numéro sous lequel elle a été primitivement inscrite.

Les médecins et les vétérinaires autorisés sont soumis à ces mêmes obligations.

La délivrance de ces substances ou des préparations qui les contiennent est soumise à une réglementation spéciale concernant l'étiquetage :

a) Les récipients ou enveloppes doivent être revêtus d'une étiquette portant le nom et l'adresse du vendeur, le numéro d'inscription, ainsi que la voie et le mode d'administration du médicament indiqué sur la prescription ;

b) Pour les médicaments préparés à l'avance en vue de la vente au public, l'étiquette doit mentionner le nom de la ou des substances utilisées, ainsi que la dose, en toutes lettres, de chacune d'elles contenue dans 100 grammes de préparation. Cette disposition n'est pas applicable pour des doses trop faibles qui sont inscrites au Codex.

c) Lorsqu'elles sont délivrées en nature ou en préparation à diluer avant l'emploi et pour être administrées par toute voie, à l'exception des applications sur la peau, elles doivent être accompagnées d'une étiquette verte portant la mention « *A EMPLOYER AVEC PRECAUTION* ».

Si, par contre, elles doivent être appliquées sur la peau, il faut utiliser une étiquette verte portant la mention « *DANGEREUX* » suivie des mots « *USAGE EXTERNE* ».

d) Pour la médecine vétérinaire, l'emploi d'une étiquette verte portant la mention « *USAGE VETERINAIRE-DANGEREUX* » est obligatoire.

Toutes ces dispositions sont applicables au commerce des médicaments préparés ou divisés à l'avance en vue de la vente au public.

3° Les produits de toilette (teintures, lotions, etc.) préparés avec des substances du tableau C ne peuvent être mises en vente que dans des récipients portant une étiquette mentionnant le

nom officiel de ladite substance et revêtus également de la bande verte portant la mention « *DANGEREUX* ».

Telles sont les dispositions générales de la réglementation actuelle des substances inscrites au tableau C qui se montrent suffisamment dangereuses pour motiver les dispositions que nous venons d'indiquer.

Comme nous l'avons dit plus haut, la nomenclature des substances vénéneuses doit être sujette à des modifications afin de tenir compte des produits nouveaux qui peuvent être introduits en thérapeutique. C'est ainsi que, répondant au désir formulé en vue de réprimer des abus regrettables du fait de l'usage dans le public de médicaments découverts depuis peu et non soumis, à la réglementation, par le décret du 9 Novembre 1937, ont été inscrites, entre autres, au tableau C de nouvelles substances parmi lesquelles les barbituriques et quelques anesthésiques locaux dont nous donnons la liste ci-dessous :

ANESTHESIQUES LOCAUX INSCRITS AU TABLEAU C :

Alpha-butyloxyinchoninate de diéthyl-éthylène-diamine et ses sels (Percaïne) ;

Para-bêta-méthoxyéthyl-aminobenzoyl-pipéridinoéthanol et ses sels (Dolantine) ;

Benzoyl-diméthylamino-diméthyléthylcarbinol et ses sels (Stovaïne) ;

Benzoyl-tétraméthylldiamino-diméthyléthylcarbinol et ses sels (ALYPINE) ;

Para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol et ses sels (Aldo-caïne, Allocaïne, Carbaïne, Dunacaïne, Ethocaïne, Hérocaïne, Néocaïne, Novocaïne, Paracaïne, Planocaïne, Procaïne, Scurocaïne, Syncaïne) ;

Para-amino-benzoyl-diisopropylaminoéthanol et ses sels (Iso-caïne) ;

Para-amino-benzoyl-dibutylaminopropanol et ses sels (Butine BUTELLINE) ;

Cinnamyl-diéthylaminopropanol et ses sels (Apothésine) ;

Benzoyl-2-éthylamino-3-phénylpropanol et ses sels (Allocaïne S) ;

Para-amino-benzoyl-1-diéthylamino-2-méthyl-3-butanol et ses sels (TUTOCAINE) ;

Para-amino-benzoyl-N-diéthylleucinol et ses sels (Panthésine) ;

Para-butyl-amino-benzoyl-diméthylaminoéthanol et ses sels (PANTOCAINE) ;

1-para-amino-benzoyl-2-diméthyl-3-diéthylaminopropanol et ses sels (LAROCAINE) ;

Penta-méthyl-benzoyl-oxypipéridine carbonate de méthyle et ses sels (Eucaïne A) ;

Benzoyl-triméthyl-oxypipéridine et ses sels (Eucaïne B) ;

Pseudo-cocaïne droite (sel de) (Delcaïne).

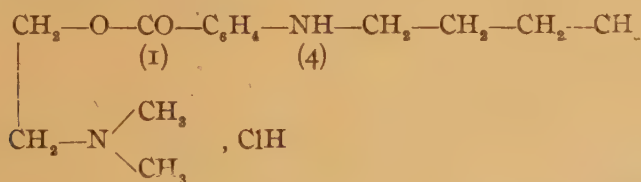
DEUXIÈME PARTIE

I — AMINO-ALCOOLS PRIMAIRES

Parmi les nombreux anesthésiques locaux dérivant des amino-alcools primaires, nous avons étudié, en les classant par complexité croissante de leurs molécules, la *Pantocaïne*, la *Buteline*, la *Larocaïne*.

A — LA PANTOCAÏNE

La Pantocaïne est le chlorhydrate du para-butylamino-benzoyl diméthylaminoéthanol.



P. M. = 300,66

Ce produit, isolé en 1931, est préparé en Allemagne dans les Usines de Hoechst.

Il est inscrit au tableau C de notre pharmacopée.

La solution aqueuse de Pantocaïne à 1 pour 1000 présente un pH de 7,2 et la solution à 1 pour 100 un pH de 6,7.

La sensibilité de la Pantocaïne vis-à-vis des alcalis est plus grande que celle de la Novocaïne.

III — Réactions Chimiques.

a) *Action des acides et des bases.*

Les acides sulfuriques et chlorhydrique dissolvent la Pantocaïne à froid sans provoquer de coloration.

L'acide nitrique la dissout à froid en donnant une coloration jaune qui vire assez rapidement à l'orangé et redevient jaune avec le temps.

Un dixième de milligramme de Pantocaïne additionné de 3 gouttes d'acide nitrique fumant et porté au bain-marie bouillant se colore rapidement en jaune puis en rouge orangé fugace et abandonne un résidu jaune et orangé sur les bords. En opérant dans les mêmes conditions avec l'acide chlorhydrique, on obtient un résidu incolore.

La soude, la potasse et l'ammoniaque donnent avec la Pantocaïne un précipité blanc qui, à la température du laboratoire, cristallise. On peut ainsi obtenir facilement la base libérée et cristallisée.

Les cristaux que nous avons obtenus avec l'ammoniaque se présentent sous forme de lamelles hexagonales actives sur le plan de la lumière polarisée.

b) *Réactions de diazotation.*

Par action de l'acide nitreux, les amines aromatiques primaires donnent naissance à des diazoïques qui copulés avec des composés phénoliques conduisent à des corps colorés. Cette réaction a été utilisée pour caractériser la présence de l'acide para-aminobenzoïque dans la molécule de la Novocaïne. Nous

avons pensé qu'il serait intéressant de l'appliquer aux anesthésiques que nous étudions.

La réaction de GUERBET (1) effectuée en prenant un dixième de milligramme environ de produit additionné de 3 à 4 gouttes d'acide nitrique fumant, évaporé au bain-marie puis repris par 1 goutte de solution au 1/10 de chlorure stanneux, puis, après 3 minutes de chauffage, additionné de 2 gouttes de nitrite de soude à 1 pour 100 et de 3 gouttes d'une solution ammoniacale de naphthol à 1 pour 100, doit donner un précipité rouge orangé soluble en rouge violacé dans l'acide sulfurique concentré.

Cette réaction, en général très sensible, ne nous a pas donné avec la Pantocaïne le précipité rouge indiqué par Guerbet. L'addition d'acide nitrique développe, comme nous l'avons vu précédemment, une forte coloration jaune puis rouge et abandonne un résidu jaune et partiellement orangé sur les bords. Après l'addition de naphthol, on obtient un précipité de couleur brune non caractéristique.

La réaction de diazotation que nous avons effectuée en faisant agir, sur 5 cc d'une solution de Pantocaïne à 1 pour 100, 1 cc d'une solution d'acide chlorhydrique au 1/10, 3 gouttes de nitrite de soude au 1/10 puis une solution contenant 0,2 gramme de naphthol β dans 10 cc de soude normale, nous a donné un précipité jaune virant au vert puis au brun brique.

Enfin, la réaction de diazotation indiquée par J. SANCHEZ (2) au sujet de la Novocaïne ne nous a pas donné de résultats positifs avec la Pantocaïne.

Cette réaction se réalise ainsi : à 2 cc d'une solution d'anesthésique à 2 pour 100, on ajoute 2 gouttes de nitrite de soude au 1/10 puis 3 gouttes d'acide sulfurique concentré. On agite et on chauffe pour éliminer l'acide nitreux qui se forme pendant la réaction. L'addition de 5 gouttes de réactif de Millon doit donner une coloration rose persistante même après dilution avec de l'eau distillée.

(1) GUERBET. — *C. R.*, t. 171, p. 40, 1920.

(2) JUAN A. SANCHEZ. — *J. P. C.*, t. 17, p. 204, 1918.

Avec la Pantocaïne, nous n'avons pas obtenu de coloration rose, la liqueur a simplement pris une teinte légèrement jaunâtre.

Ainsi, cet anesthésique ne peut être caractérisé par les méthodes classiques de diazotation ; nous verrons qu'il en sera autrement avec certains des composés que nous étudions par la suite.

c) Action des oxydants.

La Pantocaïne présente des propriétés réductrices à l'égard des composés oxydants. Ainsi :

Le permanganate de potassium en solution diluée et en milieu sulfurique est décoloré.

Le ferricyanure de potassium est réduit et donne avec le perchlorure de fer un précipité bleu de ferrocyanure ferrique.

Nous avons pu mettre en évidence ces deux réactions avec une solution de Pantocaïne à 1 pour 100.

Nous avons constaté que l'eau bromée à saturation ne donne pas de précipité avec la Pantocaïne en solution à 1 pour 100. Il faut ajouter un excès de réactif pour voir apparaître seulement un louche qui ne tarde pas à se dissoudre en donnant au liquide une teinte jaunâtre.

d) Réactions de coloration.

Nous avons essayé d'appliquer à la Pantocaïne la réaction de EKKERT (1) proposée par cet auteur comme très sensible et caractéristique de la Novocaïne.

Cette réaction s'effectue en ajoutant une solution alcoolique de furfurol à une solution de l'anesthésique. Après repos d'une minute, on verse sur le mélange de l'alcool à 99° et on fait couler lentement de l'acide sulfurique concentré. A la séparation des deux liquides apparaît, dans le cas de la Novocaïne, une

(1) EKKERT. — *Pharm. Zentralhalle*, t. 69, pp. 616-617, 1928.
C. I., t. 2, p. 320, 1929.

coloration allant du rose au pourpre. Si on remplace l'acide sulfurique par l'acide phosphorique, l'anneau est d'un beau rose. Si on agite, le mélange devient rouge carmin.

Avec la Pantocaïne, nous n'avons pu obtenir qu'un disque à peine apparent, très peu coloré en rose, et n'apparaissant que lentement. Après agitation, le mélange ne se colore pas.

Nous verrons par la suite que cette réaction donne des résultats très nets avec certains composés que nous étudions.

De même, si nous additionnons, dans une cupule, un dixième de milligramme environ de Pantocaïne cristallisée de 2 à 3 gouttes d'une solution alcoolique de furfurol, nous n'obtenons aucune coloration après mélange intime au moyen d'une baguette de verre et après addition d'acide sulfurique concentré.

Le réactif de Mandelin ajouté, à raison de 2 à 3 gouttes, à environ un dixième de milligramme de Pantocaïne développe une coloration verte après mélange avec une baguette de verre.

Cette coloration est également obtenue en additionnant 2 cc d'une solution de Pantocaïne à 1 pour 1000 de 0,5 cc de réactif de Mandelin.

d) Action des réactifs précipitants.

Nous avons effectué ces diverses réactions avec des solutions de Pantocaïne à 1 pour 100 et à 1 pour 1000.

RÉACTIFS	SOLUTION A 1 P. 100	SOLUTION à 1 p. 1000
R. de Bouchardat	Pté brun	Pté brun
R. de Dragendorff	Pté brun orangé.	Pté brun orangé
R. de Mayer	Pté blanc	Pté blanc
R. de Marmé	Pté blanc	Pté blanc
Acide picrique	Pté jaune orangé	Pté jaune
Chlorure mercurique	Pté blanc	o
Chlorure de platine	Pté jaune	o
Chlorure de zinc	o	o
Nitrate de Baryum	Pté blanc	o
Chromate de potassium	Pté jaune	o
Bichromate de potassium	Pté jaune orangé	o
Ferrocyanure de potassium	Pté jaune	o
Ferricyanure de potassium	Pté jaune verdâtre	o
Sulfocyanure de potassium	Pté blanc	o
Bromure de potassium	Pté blanc	o
Iodure de potassium	Pté blanc	o
Nitrite de potassium	Pté blanc	Louche
Bicarbonate de soude	Pté blanc	Louche
Borate de soude	Pté blanc	Louche

Nous constatons que la solution de Pantocaïne à 1 pour 100 donne des précipités avec tous les réactifs essayés (sauf avec le chlorure de zinc), et que les produits obtenus sont en général bien cristallisés.

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer, de Marmé, ainsi que l'acide picrique donnent des précipités avec la solution de Pantocaïne à 1 pour 1000 ; à cette concentration, nous n'obtenons plus qu'un louche avec le nitrite de potassium, le bicarbonate de soude et le borate de soude.

Dans le cas le plus général, les précipités formés se dissolvent

par addition d'eau distillée au milieu où ils ont pris naissance.

Les précipités obtenus avec le nitrite de potassium et le borate de soude se dissolvent dans un excès de réactif, alors que celui obtenu avec le bicarbonate de soude ne se dissout pas.

Comme nous l'avons dit plus haut, les précipités sont en général bien cristallisés, exception faite pour ceux fournis par les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé.

C'est ainsi que le nitrate de baryum et le bromure de potassium donnent instantanément une forme cristalline produisant par agitation du milieu où elle a pris naissance des ondes moirées. Ce précipité se dépose assez rapidement.

Le sulfocyanure de potassium donne également un précipité instantanément cristallisé, très abondant et qui se dépose rapidement.

L'iodure de potassium donne un précipité blanc, très rapidement cristallisé, mais qui se dépose lentement.

Le nitrite de potassium, le bicarbonate de soude et le borate de soude donnent des précipités blancs d'aspect amorphe qui cristallisent plus lentement que les précédents. Celui obtenu avec le nitrite de potassium est moins compact que les deux autres.

Le chlorure mercurique donne un précipité blanc d'aspect amorphe qui cristallise avec le temps.

Nous avons obtenu avec les ferrocyanure et ferricyanure de potassium des produits assez rapidement cristallisés. Le ferricyanure donne un précipité moins abondant, qui se dépose moins vite que l'autre, mais, il est constitué par de fines aiguilles enchevêtrées qui lui donnent un aspect très différent.

Le bichromate de potassium donne un précipité plus abondant et, d'autre part, plus rapidement cristallisé que le chromate de potassium.

La solution de Pantocaïne à 1 pour 100 est colorée en jaune par addition d'une solution de chlorure de platine. Avec le temps, le liquide se trouble et il se forme un dépôt cristallisé. Avec la

solution de Pantocaïne à 1 pour 1.000 cette précipitation ne se produit pas.

L'acide picrique donne un précipité jaune d'aspect amorphe qui ne tarde pas à cristalliser sous forme de longues aiguilles enchevêtrées de couleur jaune orangé.

Certains de ces produits cristallisés ont l'aspect de fines paillettes brillantes, c'est le cas des produits obtenus avec le chromate de potassium, le nitrate de baryum et le bromure de potassium. Ceux que nous fournissent le nitrite de soude, le bicarbonate de soude et le borate de soude ont également un aspect brillant, mais ils paraissent formés de paillettes plus volumineuses.

Comme nous l'avons vu au début de ce paragraphe, les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé donnent des précipités très nets avec la solution de Pantocaïne à 1 pour 1000. Il nous a paru intéressant de comparer leur sensibilité à l'égard de cet anesthésique.

A cet effet, nous avons préparé des solutions de Pantocaïne de titres décroissants et connus pour 100 cc.

A 1 cc de chacune de ces solutions, nous avons ajouté 3 gouttes de réactif.

Les résultats que nous avons obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

TENEUR EN PANTO- CAÏNE DANS 100 CC DE SOLUTION	BOUCHARDAT	DRAGENDORFF	MAYER	MARMÉ
12,5 mgr.	+	+	+	+
10 mgr.	+	+	+	0
5 mgr.	+	+	+	
2,5 mgr.	+	+	+	
1,25 mgr.	+	+	0	
0,625 mgr.	0	+		
0,3125 mgr.		0		

Le réactif de Dragendorff nous permet de déceler 0,625 mgr

de Pantocaïne dans 100 cc de solution, en opérant comme nous l'avons indiqué ci-dessus.

Les réactifs de Bouchardat et de Mayer sont moins sensibles ; le premier donne encore une réaction visible avec 1,25 mgr de Pantocaïne dans 100 cc de solution, et le second avec 2,5 mgr pour 100.

Le réactif de Marmé se révèle le moins sensible des quatre. Pour avoir une réaction nette, il faut avoir au moins une solution renfermant 12,5 mgr de Pantocaïne pour 100. Ainsi, parmi ces quatre réactifs, il conviendra de choisir le réactif de Dragendorff pour déceler la présence de faibles quantités de Pantocaïne en solution.

f) Réactions micro-cristallines.

Nous venons de constater qu'il est possible d'obtenir de nombreux produits cristallisés avec la Pantocaïne. Beaucoup d'entre eux pourraient être utilisés pour sa caractérisation.

Dans ce paragraphe, nous avons groupé les réactions qui nous ont paru les plus caractéristiques.

C'est ainsi que nous allons décrire successivement l'aspect et la forme des cristaux que nous avons obtenus avec l'acide picrique, le chlorure mercurique, le nitrate de baryum, le chromate de potassium, le bichromate de potassium et le nitrite de potassium.

Auparavant, nous devons indiquer que nous avons obtenu un produit bien cristallisé en traitant la solution de Pantocaïne à 1 pour 100 avec l'hélianthine en solution aqueuse à 0,10 pour 100.

I. — HELIANTHINE.

En additionnant 2 cc d'une solution de Pantocaïne à 1 pour 100 de 1 cc d'une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100, nous avons obtenu un précipité jaune orangé qui rapidement constitue un dépôt cristallin.

Le produit obtenu est constitué par de fines aiguilles, courtes, colorées en jaune, actives sur le plan de la lumière polarisée, groupées sous forme de houppes et mêlées à des grains amorphes en amas.

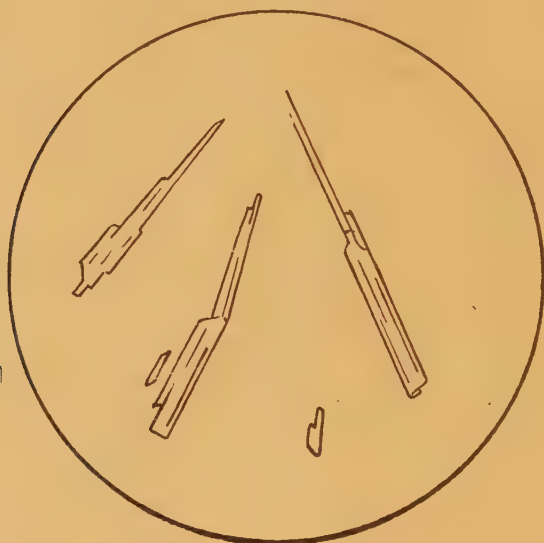


Cristaux obtenus par l'action de l'hélianthine sur une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 325$).

2. — ACIDE PICRIQUE.

L'acide picrique donne avec la Pantocaïne un précipité jaune qui, assez rapidement constitue un dépôt cristallisé de couleur jaune orangée.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux allongés, colorés en jaune orangé, actifs sur le plan de la lumière polarisée, groupés les uns avec les autres en formant des assemblages longs et effilés.

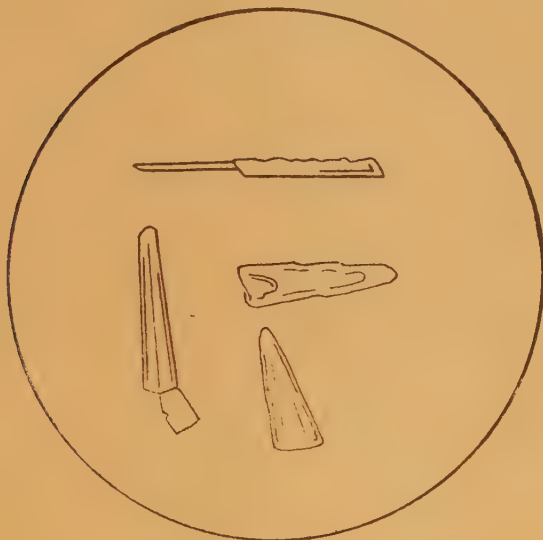


Cristaux obtenus par l'action de l'acide picrique sur
une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 325$).

3. — CHLORURE MERCURIQUE.

Le chlorure mercurique donne avec la Pantocaïne un précipité blanc, d'aspect amorphe, qui cristallise avec le temps.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux longs, non colorés, actifs sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action du chlorure mercurique
sur une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 325$).

4. — NITRATE DE BARYUM.

Le nitrate de baryum donne avec la Pantocaïne un précipité instantanément cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par des lamelles incolores, actives sur le plan de la lumière polarisée, groupées, en général, les unes avec les autres et donnant des figures hexagonales plus ou moins régulières.



Cristaux obtenus par l'action du nitrate de baryum sur une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 325$).

5. — CHROMATE DE POTASSIUM.

Le chromate de potassium donne avec la Pantocaïne un précipité jaune qui constitue assez rapidement un dépôt cristallisé peu abondant, ayant un aspect brillant.

Le produit obtenu est constitué par des lamelles, actives sur le plan de la lumière polarisée présentant des formes, colorées en jaune, ou dominant les hexagones.



Cristaux obtenus par l'action du chromate de potassium sur une solution de Pantocaïne à 1 %. ($\times 325$).

6. — BICHROMATE DE POTASSIUM.

Le bichromate de potassium donne avec la Pantocaïne un précipité jaune orangé qui constitue assez rapidement un dépôt cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par de fines aiguilles, actives sur le plan de la lumière polarisée, assemblées les unes avec les autres en donnant des figures arborescentes.

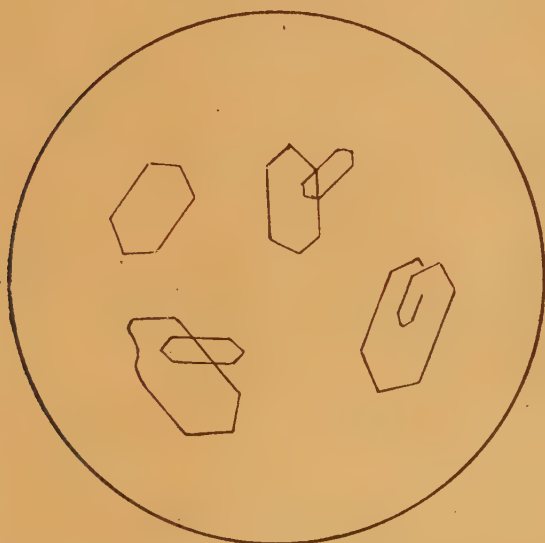


Cristaux obtenus par l'action du bichromate de potassium sur une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 90$).

7. — NITRITE DE POTASSIUM.

Le nitrite de potassium donne avec la Pantocaïne un précipité blanc d'aspect amorphe qui assez rapidement constitue un dépôt cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par des lamelles hexagonales, incolores, actives sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action du nitrite de potassium sur une solution de Pantocaïne à 1 % ($\times 325$).

IV. — Dosage.

Nous avons vu plus haut que le réactif de Mandelin donne avec une solution de Pantocaïne une coloration verte.

En utilisant cette réaction, il nous a été possible d'effectuer le dosage de cet anesthésique en solution aqueuse par une technique colorimétrique.

Nous avons opéré ainsi :

Nous avons, tout d'abord, préparé une gamme colorée en partant d'une solution de Pantocaïne à 1 pour 1.000 que nous avons répartie dans 5 tubes comme suit :

Tube 1 :	2	cc de solution, soit	2	mgr de Pantocaïne	
Tube 2 :	1,5	cc	—	1,5	mgr
Tube 3 :	1	cc	—	1	mgr
Tube 4 :	0,5	cc	—	0,5	mgr
Tube 5 :	0,25	cc	—	0,25	mgr

Dans chaque tube, nous avons ajouté 0,5 cc de réactif de Mandelin et, après agitation, nous avons complété à 5 cc avec de l'eau distillée.

Le milieu étant homogénéisé, la teinte verte ne tarde pas à se développer et nous obtenons ainsi une gamme colorée de teintes décroissantes.

Pour effectuer le dosage, nous opérons, comme nous venons de l'indiquer, en utilisant 2 cc de la solution à vérifier.

Il est nécessaire de se tenir, pour la préparation de la gamme, dans les limites comprises entre 2 mgr et 0,25 mgr de Pantocaïne. En effet, en augmentant progressivement la teneur en anesthésique à partir de 2 mgr, sans faire varier la quantité de réactif utilisée, nous obtenons une nouvelle gamme dont l'intensité de teinte varie en raison inverse de la concentration.

Si la solution dont nous désirons connaître le titre a une concentration supérieure à 2 mgr pour 2 cc, il suffira de la diluer.

Pour savoir si nous sommes en dehors des limites indiquées

plus haut, on peut faire des dilutions progressives avec la solution à doser. A mesure que le titre décroît, la teinte obtenue augmente, passe par un maximum d'intensité pour une teneur égale à 2 mgr pour 2 cc, puis décroît graduellement. A ce moment-là, la comparaison est possible.

En tenant compte de la dilution effectuée, nous pouvons déterminer le titre de la solution à doser.

V — Propriétés physiologiques.

La Pantocaïne se présente comme un bon anesthésique local de la série de la Novocaïne. En anesthésie de surface, elle peut également se substituer à la Cocaïne.

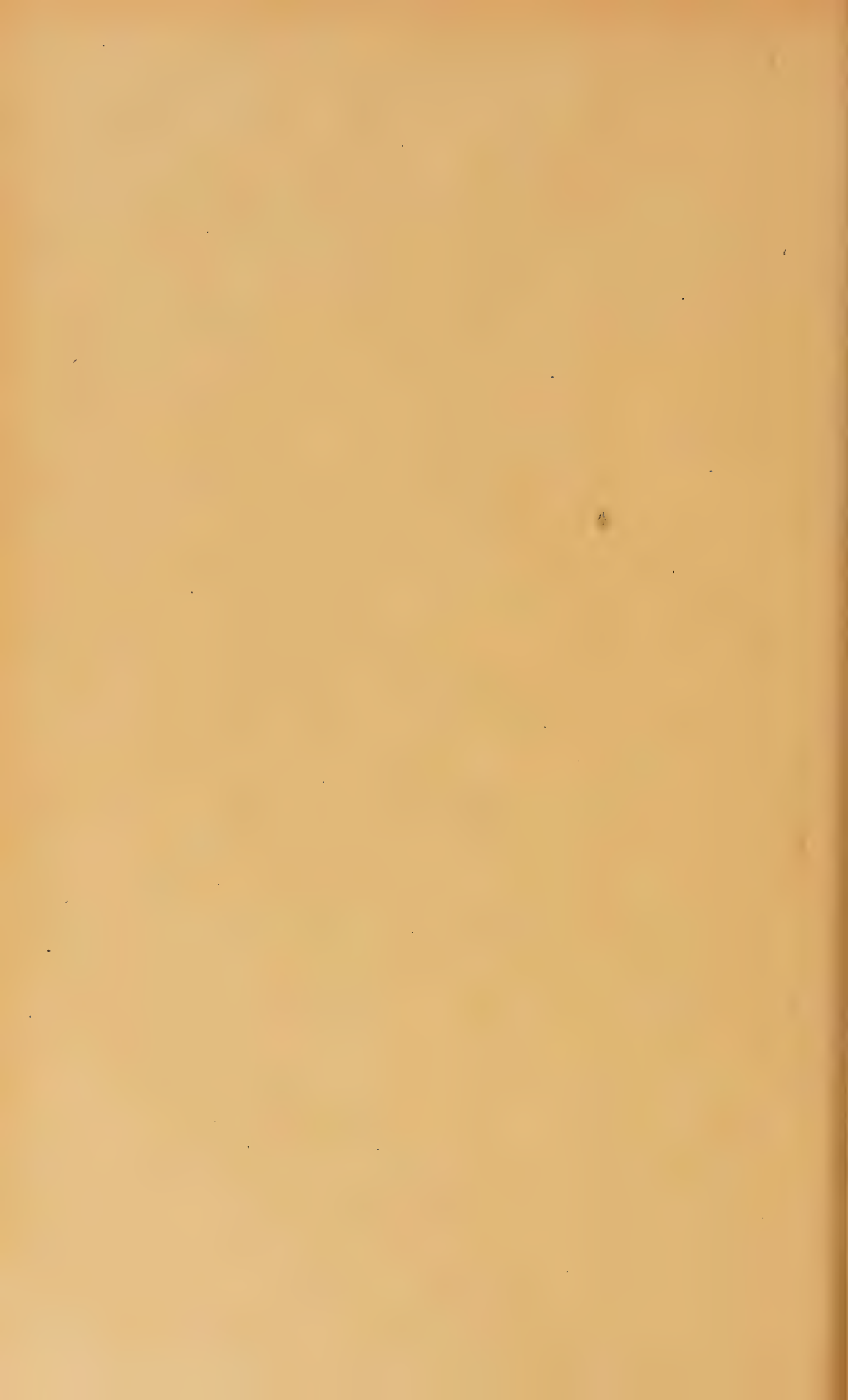
Son action anesthésiante est à peu près 10 fois plus forte que celle de la Novocaïne et sa durée d'action 2 à 4 fois plus grande.

On l'utilise associée à l'Adrénaline en solution aqueuse de 1 à 2 pour 100 en oto-rhino-laryngologie, de 1/4 à 1 pour 100 en ophtalmologie ; dans ce cas, en général, sous forme d'onguent à 0,2 pour 100.

En urologie, elle est utilisée en solution à 0,1 à 0,2 pour 100, avec ou sans Adrénaline pour l'anesthésie des muqueuses.

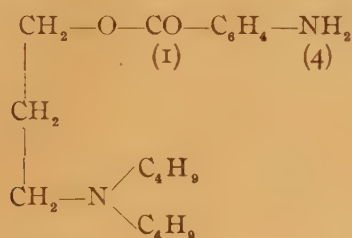
Pour l'anesthésie par infiltration, on se sert le plus souvent d'une solution à 1 pour 1.000 dans le sérum physiologique, additionnée d'Adrénaline ; et, pour l'anesthésie régionale, d'une solution à 2 pour 1.000 dans le sérum physiologique également.

La Pantocaïne, n'ayant aucune action nocive pour les tissus, est toute indiquée pour l'anesthésie des muqueuses.



B — LA BUTELLINE.

La Butelline est le para-amino-benzol-dibutylamino-propanol.



P. M. = 306,25

Ce composé, isolé en 1920, est connu en Amérique sous le nom de Butine (1, 2). En France, il est préparé sous le nom de Butelline par les laboratoires des Usines du Rhône (3).

Il figure sur la liste du tableau C. de notre pharmacopée.

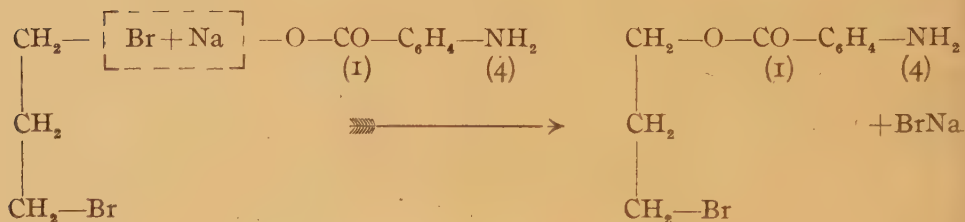
(1) KAMM, ADAMS et VOLWILER. — *U. S. P.*, 1358750 et 1358751, 1920.

(2) *The Abbott Laboratories.* — *U. S. P.*, 1531730 et 1476934.

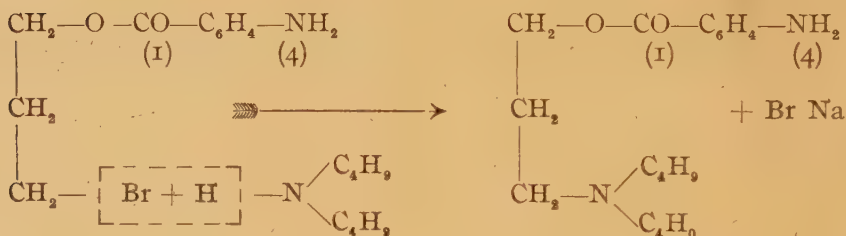
(3) *U. P.*, t. 68, p. 4, 1927.

I - Préparation.

On fait agir le para-amino-benzoate de sodium sur le bromure de triméthylène :



Le para-amino-benzoate de bromopropyle est traité par la dibutylamine :



et conduit à la base recherchée.

II. — Propriétés.

La base Butelline se présente sous forme de cristaux blancs fusibles à 33°, distillant sous une pression de 12 m /m de mercure à 230° avec légère décomposition. Elle est très peu soluble dans l'eau: un litre d'eau distillée à 17°5 en dissout 0,07 gramme. Par contre, les dissolvants organiques la dissolvent abondamment: alcool, éther, acétone, chloroforme, benzène, toluène, etc.. L'huile d'olive dissout environ son poids de la base; l'huile de vaseline en dissout environ 5 pour 100; le glycérol, environ 1 pour 100.

La solution alcoolique est alcaline au tournesol, mais ne rougit pas la phénolphthaléine.

Avec les acides minéraux et organiques, la Butelline donne des sels que l'on prépare facilement en la dissolvant dans des solutions alcooliques ou aqueuses de ces acides.

Les sels d'acides forts (acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, chloracétique, etc.) donnent des solutions aqueuses sensiblement neutres. Le chlorhydrate se dissout dans l'eau à raison de 1,5 gramme pour 100 cc et dans le sérum artificiel à raison de 0,45-gramme. Par cette faible solubilité du chlorhydrate la Butelline se distingue de la Cocaïne et de la Novocaïne (1,2) ainsi que des composés que nous étudions par la suite qui donnent des chlorhydrates très solubles.

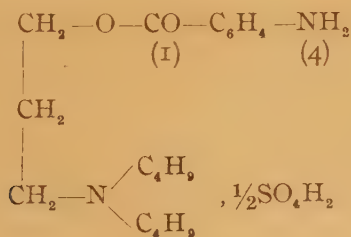
Les nitrates et bromhydrate de Butelline sont moins solubles encore que le chlorhydrate. Tous ces sels donnent de beaux cristaux.

Par contre, le sulfate de Butelline est très soluble dans l'eau. On peut préparer des solutions à 50 pour 100. Grâce à cette solubilité, c'est ce sel qui est utilisé pour la préparation des solutions destinées aux usages thérapeutiques.

Les sels sont fusibles aux températures suivantes:

Chlorhydrate	104
Nitrate	145°
Sulfate	93-95°

Le sulfate de Butelline



- (1) KAMM, ADAMS et VOLWILER. — Loc. cit.
 (2) The Abbott Laboratories. — Loc. cit.

donne une solution aqueuse très stable, sensiblement neutre au tournesol. On peut la porter à l'ébullition ou la chauffer en vase clos à 140° sans provoquer aucune décomposition.

Pour préparer les liqueurs isotoniques, on a recours au sulfate de potassium dont on fait varier les quantités selon la concentration de la solution de Butelline comme suit:

CONCENTRATION DE LA SOLUTION DE BUTELLINE	QUANTITÉ DE SULFATE DE POTAS- SIUM NÉCESSAIRE PAR LITRE
10 pour 100	0, gr.
5 — —	0,4 gr.
2 — —	9,7 gr.
1 — —	12,1 gr.
1/2 — —	13,4 gr.

Le sulfate de Butelline est également soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme; il l'est peu dans le benzène, l'éther et l'acétate d'éthyle.

Le sulfate étant pratiquement le seul sel de Butelline utilisé en thérapeutique, nous l'avons employé pour nos essais.

Il reste entendu que par la suite, sous le terme de Butelline nous entendrons le sulfate, nous reportant ainsi aux indications fournies par les laboratoires des Usines du Rhône qui désignent ce sel sous cette appellation déposée.

Lorsque nous aurons à parler de la base, nous le spécifierons.

III - Réactions Chimiques.

a) *Action des acides et des bases.*

Les acides sulfurique, chlorhydrique et nitrique dissolvent la Butelline à froid sans provoquer de coloration.

Un dixième de milligramme de Butelline additionné de 3 gouttes d'acide nitrique fumant et porté au bain-marie bouillant abandonne un résidu coloré en brun verdâtre. En opérant dans

les mêmes conditions avec l'acide chlorhydrique, on obtient un résidu incolore.

La soude, la potasse et l'ammoniaque donnent avec la Butelline, à la température du laboratoire, un précipité blanc qui se sépare lentement sous forme d'un liquide huileux. La base ainsi libérée peut être obtenue cristallisée par refroidissement.

b) *Réactions de diazotation.*

La réaction de diazotation indiquée par GUERBET (1) donne avec la Butelline le précipité rouge classique.

Egalement, la réaction de diazotation que nous avons effectuée sur 5 cc d'une solution de Butelline à 2 pour 100 est positive. Nous avons obtenu, en effet, un précipité rouge très abondant.

Enfin, la réaction de diazotation indiquée par J. SANCHEZ (2) est aussi positive avec cet anesthésique. Nous avons obtenu une coloration rose persistante même après dilution avec de l'eau distillée.

c) *Action des oxydants.*

La Butelline présente des propriétés réductrices à l'égard des composés oxydants. Ainsi:

Une solution diluée de permanganate de potassium en milieu sulfurique est rapidement décolorée.

La ferricyanure de potassium est réduit et donne avec le perchlorure de fer un abondant précipité bleu de ferrocyanure ferrique.

Ces deux réactions sont mises en évidence avec une solution de Butelline à 1 pour 100.

L'eau bromée à saturation donne avec la Butelline en solution à 1 pour 100 un précipité blanc cristallisé qui se dépose ra-

(1) GUERBET. — Loc. cit.

(2) JUAN A. SANCHEZ. — Loc. cit.

pidement. Cette réaction est très sensible. Une seule goutte de réactif nous a permis d'obtenir un précipité notable. Celui-ci est constitué par de fines aiguilles courtes, enchevêtrées et formant des amas. Elles sont actives sur le plan de la lumière polarisée.

d) *Réactions de coloration.*

La réaction de EKKERT (1) effectuée sur la solution de Butelline à 1 pour 100 est positive. Cependant la coloration rose obtenue à la séparation des deux liquides n'est pas très vive. Par agitation, tout le mélange prend une teinte rose homogène.

De même l'addition de quelques gouttes d'une solution alcoolique de furfurool à une fraction de milligramme de produit sec suffit pour développer une coloration rose qui vire au rouge violacé si on ajoute 1 goutte d'acide sulfurique concentré. Cette réaction apparente la Butelline avec la Novocaïne (2).

1 goutte de réactif de Mandelin ajoutée à une trace de Butelline donne, après mélange intime au moyen d'un agitateur, une coloration mauve.

Le réactif de Mandelin ne donne aucune coloration avec la Butelline en solution.

e) *Action des réactifs précipitants*

Nous avons effectué ces diverses réactions avec des solutions de Butelline à 1 pour 100 et à 1 pour 1000.

(1) EKKERT. — Loc. cit.

(2) JUAN A. SANCHEZ. — *An. Chim. Anal.*, t. 16, p. 249, 1934.

RÉACTIFS	SOLUTION à 1 p. 100	SOLUTION à 1 p. 1000
R. de Bouchardat	Pté brun	Pté brun
R. de Dragendorff	Pté orangé	Pté orangé
R. de Mayer	Pté blanc	Pté blanc
R. de Marmé	Pté blanc	Pté blanc
Acide picrique	Pté jaune	Pté jaune
Chlorure mercurique	Pté blanc	o
Chlorure de platine	Pté jaune	Pté jaune
Chlorure de zinc	Pté blanc	o
Nitrate de baryum	Pté blanc	Louche
Chromate de potas- sium	Pté jaune	Louche
Bichromate de po- tassium	Pté jaune orangé	o
Ferrocyanure de po- tassium	o	o
Ferricyanure de po- tassium	Pté jaune	o
Sulfocyanure de po- tassium	Pté blanc	o
Bromure de potas- sium	Pté blanc	o
Iodure de potassium	Pté blanc	o
Nitrite de potassium	Pté blanc	o
Bicarbonate de soude	Pté blanc	Pté blanc
Borate de soude	Pté blanc	Pté blanc

La Butelline donne des précipités avec tous les réactifs essayés sauf avec le ferrocyanure de potassium.

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer, de Marmé et l'acide picrique donnent des réactions de précipitations très nettes. De même le bicarbonate de soude et le borate de soude se révèlent comme des réactifs très sensibles.

Les précipités obtenus se dissolvent, pour la plupart, si le milieu dans lequel ils ont pris naissance est étendu d'eau distillée. Cependant, nous avons constaté qu'un grand excès d'eau est nécessaire pour obtenir la dissolution du précipité que donne

le chromate de potassium, et que celui obtenu avec le chlorure de platine ne se dissout pas complètement. Par contre, il ne nous a pas été possible de dissoudre par addition d'eau ceux que nous ont donné le nitrate de baryum, la bicarbonate de soude et le borate de soude. Les précipités obtenus sont, en général, peu stables. C'est ainsi que le chlorure mercurique donne un précipité blanc qui avec le temps se dissout dans le milieu où il a pris naissance.

Cependant, certains réactifs employés fournissent des produits cristallisés. Ainsi, le chlorure de platine donne, avec une solution de Butelline à 1 pour 100, une liqueur colorée en jaune dans laquelle ne tarde pas à se former un louche puis, lentement, un dépôt cristallin. Cette réaction nécessite l'emploi d'un excès de réactif précipitant.

Le bromure de potassium, l'iodure de potassium, le bichromate de potassium donnent à raison de V gouttes de réactif pour 2 cc de solution de Butelline à 1 pour 100 et par agitation des produits cristallisés. Les dépôts obtenus sont abondants. Les deux premiers sont blancs, le troisième est jaune orangé.

Le chromate de potassium donne un précipité d'aspect amorphe qui après quelques heures est constitué par un produit cristallisé formant une masse de couleur jaune orangé floconneuse, paraissant constituée par des houppes enchevêtrées.

Nous avons obtenu également avec l'acide picrique un précipité jaune d'aspect amorphe qui ne tarde pas à former un dépôt cristallisé.

Enfin, le nitrate de baryum donne un précipité blanc qui, avec le temps, fournit un dépôt pulvérulent et amorphe (vraisemblablement du sulfate de baryum). La liqueur mère est presque limpide. A la surface du liquide et sur les parois du vase nous avons observé qu'il se forme quelques cristaux volumineux. Ce sont probablement des cristaux de nitrate de Butelline très peu solubles dans l'eau.

D'autre part, nous avons pu constater que la Butelline ne donne pas de réactions de précipitation sensibles avec tous

les réactifs essayés. Ainsi, la solution à 1 pour 1000 nous a permis d'obtenir seulement un louche avec le nitrate de baryum et le chromate de potassium.

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé fournissant des réactions de précipitation très nettes il nous a paru intéressant de comparer leur sensibilité à l'égard de cet anesthésique.

A cet effet, nous avons préparé des solutions de Butelline de titres décroissants et connus pour 100 cc.

A 1cc de chacune de ces solutions, nous avons ajouté 3 gouttes de réactif.

Nous avons obtenu les résultats ci-dessous:

TENEUR EN BUTEL- LINE POUR 100 CC DE SOLUTION		BOUCHARDAT	DRAGENDORFF	MAYER	MARMÉ
10	mgr.	+	+	+	+
5	mgr.	+	+	+	+
2,5	mgr.	+	+	+	0
1,25	mgr.	+	+	+	
0,625	mgr.	0	+	+	
0,3125	mgr.		0	0	

Les réactifs de Dragendorff et de Mayer nous permettent de déceler 0,625 mgr de Butelline dans 100 cc de solution, en opérant comme nous l'avons indiqué ci-dessus.

Le réactif de Bouchardat, moins sensible, donne cependant une réaction nette avec 1,25 mgr de Butelline dans 100 cc de solution. Quant au réactif de Marmé, il ne donne de réaction visible qu'avec une solution renfermant au moins 5 mgr de Butelline pour 100.

Ainsi, parmi ces quatre réactifs, il conviendra de choisir les réactifs de Dragendorff ou de Mayer pour déceler la présence de faibles quantités de Butelline en solution.

f) *Réactions micro-cristallines.*

Ainsi que nous venons de le constater, la Butelline nous permet d'obtenir des produits parfaitement cristallisés.

Dans ce paragraphe, nous avons groupé les réactions qui nous ont paru les plus caractéristiques.

Nous allons décrire successivement l'aspect et la forme des cristaux que nous avons obtenu avec l'acide picrique, le chromate de potassium, le bichromate de potassium, et l'eau bromée à saturation.

Nous devons signaler, auparavant, que nous avons obtenu un produit bien cristallisé en traitant la solution de Butelline à 1 pour 100 avec une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100.

I - HELIANTHINE

En additionnant 2 cc d'une solution de Butelline à 1 pour 100 de 1 cc d'une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100, nous avons obtenu un précipité jaune orangé qui cristallise rapidement.

Les cristaux obtenus ont une forme allongée irrégulière; ils sont colorés en jaune orangé et actifs sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action de l'hélianthine sur une solution de Butelline à 1 % ($\times 325$).

2 - ACIDE PICRIQUE

L'acide picrique donne avec la Butelline un précipité jaune, d'aspect amorphe, qui constitue lentement un dépôt cristallisé jaune clair qui se dépose sur les parois du vase où il prend naissance.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux jaunes, actifs sur le plan de la lumière polarisée, donnant des figures allongées parfois arborescentes.



Cristaux obtenus par l'action de l'acide picrique sur une solution de Butelline à 1 % ($\times 325$).

3 - CHROMATE DE POTASSIUM

Le chromate de potassium donne avec la Butelline un précipité jaune rapidement cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux allongés, de couleur jaune, actifs sur le plan de la lumière polarisée, assemblés les uns avec les autres en donnant des figures arborescentes.



Cristaux obtenus par l'action du chromate de potassium sur une solution de Butelline à 1 % ($\times 90$).

4 - BICHROMATE DE POTASSIUM .

Le bichromate de potassium donne avec la Butelline un précipité jaune orangé rapidement cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux de couleur jaune, actifs sur le plan de la lumière polarisée, assemblés les uns avec les autres en donnant des figures irrégulières.



Cristaux obtenus par l'action du bichromate de potassium sur une solution de Butelline à 1 % ($\times 90$).

5 - EAU BROMÉE A SATURATION

Nous avons vu plus haut que l'eau bromée à saturation donne avec la Butelline un précipité parfaitement cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par un feutrage d'aiguilles, très courtes, incolores, actives sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action de l'eau bromée à saturation sur une solution de Butelline à 1 % ($\times 325$).

IV - Dosage

Le dosage de la Butelline base peut-être affectué par diazotation.

On dissout une prise d'essai d'environ 0,4 gramme exactement pesée dans 20 cc d'acide chlorhydrique au 1/10 dans un vase à précipiter de 100 cc. On ajoute 20 cc d'eau et refroidit à 8°,5.

Avec une burette graduée, on fait écouler dans la solution, en agitant, de la liqueur décimale de nitrite de sodium. Cette addition est effectuée d'abord rapidement, puis goutte-à-goutte lorsqu'on arrive près du volume théorique à ajouter. On suit la réaction en portant de temps en temps une goutte de solution à titrer sur un papier iodo-amidoné.

Le dosage est terminé lorsqu'on obtient encore une tache bleue sur le papier réactif en faisant une touche deux minutes après la dernière addition de nitrite. On note le volume de solution de nitrite de sodium N/10 utilisé.

Le poids moléculaire de la Butelline base étant égal à 306,2 :
1 cc de nitrite de sodium N/10 correspond à 0,03062 de cet anesthésique.

Soit V, le volume de nitrite de sodium utilisé,

soit p, le poids de la prise d'essai ;

le titre en Butelline est donné par la formule :

$$\frac{0,03062 \times V \times 100}{p} = \frac{3,062 \times V}{p}$$

Dans un premier essai effectué sur 0,32 gramme de Butelline, nous avons versé 10,4 cc de nitrite de sodium N/10.

Nous avons obtenu comme résultat :

$$\frac{3,062 \times 10,4}{0,32} = 99,5 \text{ pour } 100.$$

(1) Cette technique nous a été communiquée par les Laboratoires des Usines du Rhône.

Un deuxième essai effectué sur 0,5 gramme de Butelline a nécessité 11,4 cc de nitrite de soude N/10 et nous a donné le résultat suivant :

$$\frac{3,062 \times 11,4}{0,35} = 99,7 \text{ pour } 100$$

V — Propriétés physiologiques.

La Butelline est un anesthésique caractérisé par sa puissance, son pouvoir pénétrant, son action constante.

Son pouvoir anesthésiant déterminé par recherche de la limite de concentration à laquelle cet anesthésique agit sur la cornée du lapin, montre nettement sa supériorité sur la Cocaïne. En appliquant à ces deux anesthésiques la technique décrite par J. RÉGNIER (1), on peut conclure qu'en application superficielle, la solution de Butelline à 0,2 pour 100 et la solution de chlorhydrate de Cocaïne à 0,5 pour 100 ont un effet anesthésique sensiblement équivalent. Si l'on attribue au pouvoir anesthésiant du chlorhydrate de Cocaïne la valeur 100 à concentration égale la Butelline aura, en application superficielle, la valeur 250.

De même, son activité sur le nerf moteur est considérable, son action sur le nerf sensitif, sciatique ou lingual, est nettement supérieure à celle du chlorhydrate de Cocaïne (2).

BONAR et SOLLMANN (3), comparant la toxicité de la Cocaïne, de la Novocaïne et de la Butelline chez le rat blanc, en injection sous-cutanée, ont obtenu les résultats suivants :

(1) J. RÉGNIER. — Acad. des Sc., p. 558, 24 Septembre 1923.

(2) J. RÉGNIER. — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux, Thèse médecine, Paris, 1929.

(3) BONAR et SOLLMANN. — *Journal of pharmacol. and exp. ther.*, XVIII, p. 467, 1922.

DOSE MAXIMA TOLÉRÉE				DOSE MINIMA MORTELLE			
Cocaïne	400 mgr.	par	kg.	600 mgr.	par	kg.	
Novocaïne	1000	—	—	1250	—	—	—
Butelline	200	—	—	250	—	—	—

Chez le lapin, en injection intraveineuse, ces deux auteurs citent les chiffres suivants pour la dose toxique en milligrammes par kilog :

Cocaïne	12,5
Butelline	12,5

D'autre part, NIELSEN et HIGGINS (1), en comparant l'action toxique de la Cocaïne et de la Butelline sur divers animaux, ont mis en évidence la régularité plus grande de la toxicité de la Butelline par rapport à celle de la Cocaïne. Ils ont conclu de leurs recherches que la toxicité de la Butelline est uniforme dans les diverses espèces animales.

Celle de la Cocaïne, au contraire, suit une marche ascendante du rat au lapin et au chat pour atteindre son maximum chez le chien et par analogie chez l'homme. La toxicité de la Cocaïne est, en effet, élective ; les convulsions qu'elle provoque sont dues à l'action du poison sur les neurones du cerveau. Plus le cerveau est développé, plus la Cocaïne se montre toxique.

La Butelline, qui exerce une action constante, peut donner au chirurgien le maximum de sécurité. C'est d'ailleurs à cette conclusion que sont arrivés les cliniciens qui ont eu l'occasion de s'en servir.

Sans action sur la pression artérielle, la Butelline offre au point de vue cardiaque la sécurité de la Novocaïne, fait d'autant plus remarquable que son action anesthésique est de beaucoup supérieure.

Elle n'exerce pas sur le système nerveux végétatif l'action

(1) NIELSEN et HIGGINS. — *J. of labor. and clin. Med.*, Avril 1923.

excitante qui appartient en propre à la Cocaïne. Sur le système respiratoire, elle ne provoque qu'une accélération légère et consécutive à l'injection.

Enfin, sur les fonctions psychiques, son action est bien différente de celle de la Cocaine. Si les doses toxiques amènent des convulsions, il semble bien que les centres supérieurs qui président à ces fonctions soient respectés.

Ainsi, la Butéline présente :

Une toxicité régulière, sans imprévu, sans surprise.

Une action anesthésiante supérieure à celle de la Cocaïne.

L'absence d'excitation sympathique ou cérébrale.

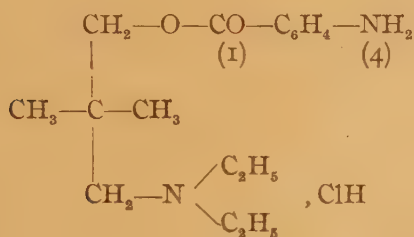
L'absence de troubles cardiaques.

Au moins en ce qui concerne l'application en surface, par son efficacité et la sécurité de son emploi, la Butelline semble bien être un anesthésique de choix.

Ne provoquant pas de mydriase, elle est avantageusement utilisée en ophtalmologie. Egalement son emploi en oto-rhino-laryngologie, en gynécologie, en urologie, dans l'art dentaire ou en petite chirurgie est devenu courant. On l'emploie en solutions de titres compris entre 0,5 et 5 pour 100. généralement additionnées d'Adrénaline.

C — LA LAROCAINE

La Larocaïne est le chlorhydrate du 1 para-amino-benzoyl
2,2 diméthyl, 3 diéthylamino propanol.



P. M. = 314,83

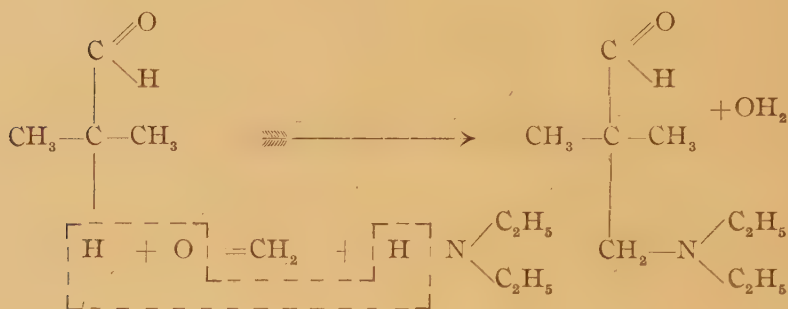
Ce produit, isolé en 1931, est préparé en France par les laboratoires H. Hoffmann, La Roche et C^o.

La Larocaïne figure sur la liste du tableau C de notre pharmacopée.

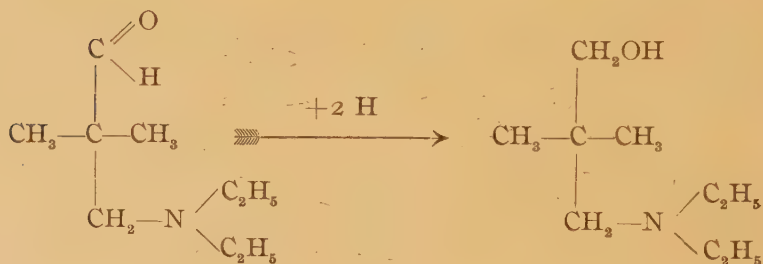
I — Préparation (1, 2, 3).

La synthèse de la Larocaïne peut être réalisée ainsi :

On condense l'aldéhyde isobutylique avec l'aldéhyde formique et la diéthylamine :



L'aldéhyde 2,2 diméthyl, 3 diéthylaminopropionique obtenue est réduite et fournit l'alcool correspondant :



Cet alcool estérifié par le chlorure de para-nitrobenzoyl

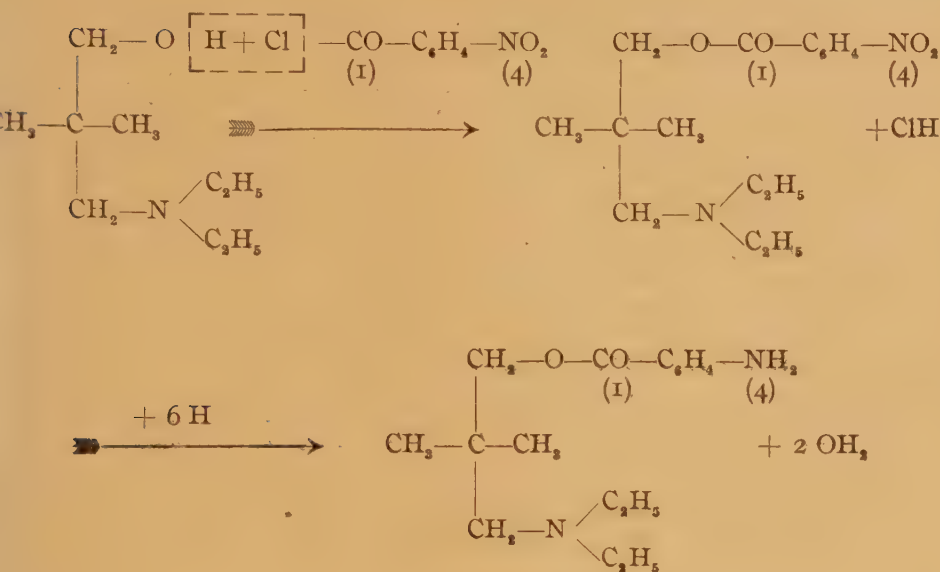
(1) Brevet français : n° 696637.

(2) Brevet allemand : D. R. P. 542253.

Chem. Zentralblatt., t. 1, p. 1803, 1932.

(3) Brevet anglais : n° 361493.

et ensuite réduit par l'hydrogène naissant (Sn + Cl) donne le 1 para-aminobenzoyl, 2,2 diméthyl, 3 diéthylaminopropanol qui est la base de la Larocaïne.



L'amino-alcool ainsi obtenu, on en fait le chlorhydrate au moyen de l'alcool chlorhydrique.

II — Propriétés.

La Larocaïne se présente sous forme d'une poudre blanche, stable à l'abri de la lumière.

Son point de fusion est de 196 à 197°.

Elle est soluble dans 3 parties d'eau à 20° et davantage à chaud.

Elle est également soluble dans 10 parties d'alcool à froid et dans 5 parties d'alcool à l'ébullition.

Elle est insoluble dans l'éther, les graisses, les huiles.

Ses solutions aqueuses peuvent être stérilisées par chauffage de 10 minutes à 105° ; elles se conservent parfaitement dans des flacons colorés.

III — Réactions chimiques.

a) *Action des acides et des bases.*

Les acides sulfurique et chlorhydrique dissolvent la Larocaïne à froid sans coloration.

L'acide nitrique la dissout à froid et la liqueur obtenue, primitivement incolore, se teinte peu à peu en jaune.

Un dixième de milligramme de Larocaïne additionné de 3 gouttes d'acide nitrique fumant et porté au bain-marie bouillant abandonne un résidu coloré en brun brique. En opérant dans les mêmes conditions avec l'acide chlorhydrique, on obtient un résidu incolore.

La soude, la potasse et l'ammoniaque donnent avec la Larocaïne, à la température du laboratoire, un précipité blanc qui se sépare lentement sous forme d'un liquide huileux. La base ainsi libérée peut être obtenue cristallisée par refroidissement.

b) *Réactions de diazotation.*

La réaction de diazotation indiquée par GUERBET (1) est positive. Réalisée sur une fraction de milligramme de Larocaïne, elle donne un précipité allant du rouge écarlate au rouge orangé.

Egalement, la réaction de diazotation que nous avons effectuée sur 5 cc d'une solution de Larocaïne à 2 pour 100 est positive. Nous avons obtenu, en effet, un précipité rouge écarlate abondant.

(1) GUERBET. — Loc. cit.

Enfin, la réaction de diazotation indiquée par J. SANCHEZ (1), et réalisée sur une solution de Larocaïne à 1 pour 100, est aussi positive. Nous avons obtenu une coloration rose persistante même après dilution avec de l'eau distillée.

c) *Action des oxydants.*

La Larocaïne présente des propriétés réductrices à l'égard des composés oxydants. Ainsi :

Une solution diluée de permanganate de potassium en milieu sulfurique est décolorée.

Le ferricyanure de potassium est réduit et donne avec le perchlorure de fer un abondant précipité bleu de ferrocyanure ferrique.

Ces deux réactions ont été réalisées avec une solution de Larocaïne à 1 pour 100.

L'eau bromée à saturation est ajoutée goutte-à-goutte à une solution de Larocaïne à 1 pour 100 jusqu'à apparition d'un louche blanchâtre très faible, mais persistant ; cette addition est effectuée en agitant constamment le milieu. Le louche obtenu devient rapidement plus compact et prend un aspect moiré. Nous avons constaté que ce précipité cristallise instantanément sous forme de longues aiguilles, actives sur le plan de la lumière polarisée.

d) *Réactions de coloration*

La réaction de EKKERT (2), réalisée sur la solution de Larocaïne à 1 pour 100, est positive. A la séparation des deux liquides, il se développe une coloration rose, et par agitation tout le mélange prend une teinte rose très nette.

De même, si dans une cupule, nous additionnons une fraction de milligramme de produit sec de 2 à 3 gouttes d'une

(1) JUAN A. SANCHEZ. — Loc. cit.

(2) EKKERT. — Loc. cit.

solution alcoolique de furfurol, et que nous les mélangions intimement avec une baguette de verre, il ne se développe aucune coloration. Mais l'addition d'une seule goutte d'acide sulfurique concentré suffit pour faire apparaître une coloration rose violacée très nette.

Le réactif de Mandelin, additionné à raison d'une goutte à une fraction de milligramme de Larocaïne donne, après mélange intime au moyen d'une baguette de verre, une coloration brun clair.

Le réactif de Mandelin ne donne pas de coloration avec la Larocaïne en solution.

e) *Action des réactifs précipitants.*

Nous avons effectué ces diverses réactions sur des solutions de Larocaïne à 1 pour 100 et 1 pour 1.000.

RÉACTIFS	SOLUTION à 1 p. 100	SOLUTION à 1 p. 1000
R. de Bouchardat	Pté brun	Pté brun
R. de Dragendorff	Pté brique	Pté brique
R. de Mayer	Pté blanc	Pté blanc
R. de Marmé	Pté blanc	Pté blanc
Acide picrique	Pté jaune	Pté jaune
Chlorure mercurique	Pté blanc	o
Chlorure de platine	Pté jaune	o
Chlorure de zinc	o	o
Nitrate de baryum	o	o
Chromate de potassium	Louche jaune	o
Bichromate de potassium	Pté jaune orange	o
Ferrocyanure de potassium	o	o
Ferricyanure de potassium	o	o
Sulfocyanure de potassium	o	o
Bromure de potassium	o	o
Iodure de potassium	o	o
Nitrite de potassium	Pté blanc	Louche
Bicarbonate de soude	Pté blanc	Pté blanc
Borate de soude	Pté blanc	Louche

A part les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer, de Marmé et l'acide picrique qui donnent des réactions nettes, seuls le chlorure mercurique, le bichromate de potassium, le bicarbonate de soude et le borate de soude donnent des précipités compacts avec la solution de Larocaïne à 1 pour 100. Le nitrite de potassium donne un précipité qui présente plutôt l'aspect d'un louche très épais ; le chromate de potassium ne fournit qu'un louche.

De plus, le produit obtenu avec le bicarbonate de soude

mis à part, les précipités sont dissous par simple addition d'eau au milieu où ils ont pris naissance.

Avec la solution de Larocaïne à 1 pour 1.000, nous avons constaté la formation d'un précipité avec le bicarbonate de soude et d'un louche avec le nitrite de potassium et le borate de soude.

D'autre part, les précipités obtenus sont, en général, peu stables. Cependant, avec le temps, nous obtenons des produits cristallisés avec l'acide picrique, le bichromate de potassium et le chlorure de platine. Ce réactif donne avec la solution de Larocaïne à 1 pour 100 un liquide coloré en jaune dans lequel se forme lentement un louche puis un dépôt micro-cristallin.

Les précipités obtenus avec le chlorure mercurique, le bicarbonate de soude et le borate de soude se séparent lentement sous forme d'un dépôt huileux, sensible surtout avec le bicarbonate de soude.

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé fournissant des réactions nettes, il nous a semblé utile de comparer leur sensibilité à l'égard de cet anesthésique.

A cet effet, nous avons préparé des solutions de Larocaïne de titres décroissants et connus pour 100 cc.

A 1 cc de chacune de ces solutions, nous avons ajouté 3 gouttes de réactif.

Nous avons obtenu les résultats ci-dessous :

TENEUR EN LARO- CAINE POUR 100 CC	BOUCHARDAT	DRAGENDORFF	MAYER	MARMÉ
DE SOLUTION				
50 mgr.	+	+	+	+
25 mgr.	+	+	+	+
12,5 mgr.	+	+	0	0
10 mgr.	+	+	+	
5 mgr.	+	+	+	
2,5 mgr.	+	+	0	
1,25 mgr.	+	+		
0,625 mgr.	0	0		

Les réactifs de Bouchardat et de Dragendorff nous permet-

tent de déceler 1,25 mgr de Larocaïne dans 100 cc de solution, en opérant comme nous l'avons indiqué ci-dessus.

Le réactif de Mayer, moins sensible, donne encore une réaction nette avec 5 mgr de Larocaïne dans 100 cc de solution. Quant au réactif de Marmé, il ne donne de réaction visible qu'avec une solution renfermant au moins 25 mgr de Larocaïne pour 100.

De ces quatre réactifs, ce sont les réactifs de Bouchardat et de Dragendorff qui se sont montrés les plus sensibles à l'égard de cet anesthésique.

f) Réactions micro-cristallines.

Les réactions micro-cristallines que nous avons pu réaliser avec la Larocaïne ne sont pas très nombreuses.

Nous allons successivement décrire les produits que nous avons obtenus avec l'acide picrique, le bichromate de potassium et l'eau bromée à saturation.

Nous devons signaler, auparavant, que nous avons obtenu un produit bien cristallisé en traitant la solution de Larocaïne à 1 pour 100 avec une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100.

I — HELIANTHINE

En additionnant 2 cc d'une solution de Laroïcaine à 1 pour 100 d'un excès de solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100, nous avons obtenu un précipité jaune orangé qui rapidement constitue un dépôt cristallin.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux de couleur jaune, actifs sur le plan de la lumière polarisée, groupés en amas de formes irrégulières.

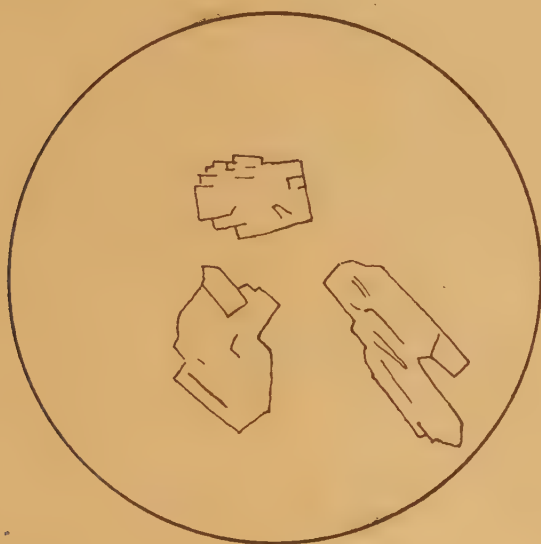


Cristaux obtenus par l'action de l'hélianthine sur une solution de Laroïcaine à 1 % ($\times 90$).

2 — ACIDE PICRIQUE

L'acide picrique donne avec la Larocaïne un précipité jaune, d'aspect amorphe, qui cristallise assez rapidement.

Le produit obtenu est constitué par des lamelles jaunes, actives sur le plan de la lumière polarisée, assemblées les unes avec les autres en donnant des figures géométriques irrégulières.



Cristaux obtenus par l'action de l'acide picrique
sur une solution de Larocaïne à 1 % ($\times 325$).

3. — BICHROMATE DE POTASSIUM.

Le bichromate de potassium donne avec la Larocaïne un précipité jaune orangé qui cristallise assez rapidement.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux jaunes, actifs sur le plan de la lumière polarisée, assemblés les uns avec les autres en donnant des figures très caractéristiques.

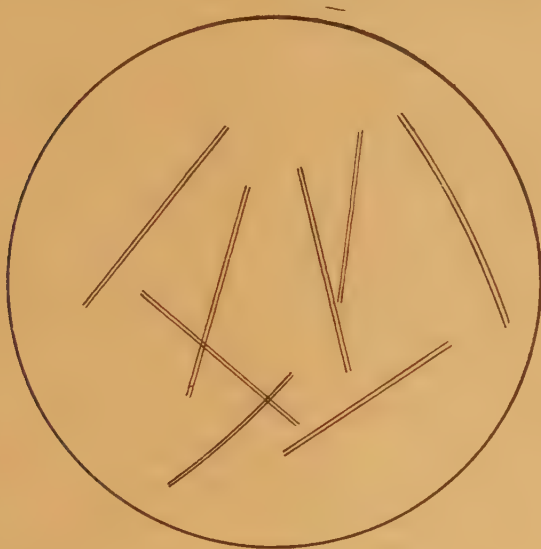


Cristaux obtenus par l'action du bichromate de potassium sur une solution de Larocaïne à 1 % ($\times 90$).

4. — EAU BROMÉE A SATURATION.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, l'eau bromée saturation donne avec la Larocaïne un précipité blanc cristallisé.

Le produit obtenu est constitué par un feutrage d'aiguilles, longues, incolores, actives sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action de l'eau bromée à saturation
sur une solution de Larocaïne à 1 % ($\times 325$).

IV. — Dosage.

Le dosage de la Larocaïne peut-être effectué suivant la technique indiquée par F. ET J. GIRAULT (1).

Cette technique est basée sur le fait que les amino-alcools sont neutres au rouge de méthyle.

Le principe est le suivant : la base précipitée par l'ammoniaque est extraite par l'éther. Cet éther est lavé et agité avec une quantité d'acide titré en excès. On recueille cet acide dont on dose l'excès par la soude titrée en présence de rouge de méthyle. Par différence on aura la quantité d'acide combiné à la base et on déterminera ainsi la quantité de l'anesthésique.

Le mode opératoire s'effectue de la manière suivante :

On pèse exactement environ 1/1000 de molécule du corps. On l'introduit dans une ampoule à décantation avec la plus petite quantité d'eau possible. On ajoute 50 cc d'éther, on agite et on verse 0,5 cc d'ammoniaque officinale. Après agitation pendant 10 minutes environ, on laisse reposer et l'on soutire la partie aqueuse dans une autre ampoule à décantation dans laquelle on ajoute 30 cc d'éther. On agite pendant le même temps, et l'on soutire la partie aqueuse. Les deux liqueurs éthérées sont réunies dans la même ampoule à décantation ; on rince avec 10 cc d'éther. On procède ensuite au lavage de l'éther avec de l'eau distillée, au moins à quatre reprises, en employant 10, 5, 5, 5cc, ce qui enlève l'excès d'ammoniaque, et l'on s'assure que l'eau de lavage ne bleuit plus le papier rouge de tournesol.

On verse alors 20 cc d'une solution N/10 d'acide chlorhydrique dans l'ampoule. On agite pendant 10 minutes et l'on soutire la partie aqueuse dans un bécher. On lave l'éther par trois fois avec 10, 5, 5 cc d'eau distillée qu'on réunit à la liqueur acide. On porte le bécher au bain-marie bouillant pour chasser l'éther dissous, et on titre l'excès d'acide au moyen d'une solution N/10 de soude.

(1) F. et J. GIRAULT. — *J. P. C.*, t. 20, p. 584, 1934.

Pour effectuer ce dosage, nous avons préparé une solution renfermant 3,155 grammes de Larocaïne dans 100 cc.

Le poids moléculaire de la Larocaïne étant de 314,85 :

1 cc d'acide chlorhydrique N/10 correspond 0,031485 de cet anesthésique.

Comme nous avons prélevé 10 cc de la solution que nous venons de préparer, nous devons trouver théoriquement un résultat égal à 0,3155.

Nous avons ajouté 20 cc d'acide chlorhydrique N/10 (coefficient : 1,01).

Premier dosage : Nous avons utilisé 10,1 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$(20 \times 1,01) - 10,1 = 10,1$$

$$10,1 \times 0,031485 = 0,3179$$

Deuxième dosage : Nous avons utilisé 10,2 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$(20 \times 1,01) - 10,2 = 10$$

$$10 \times 0,031485 = 0,3148$$

Ainsi, avec cette méthode de dosage, nous avons pu obtenir les résultats que nous mentionnons dans le tableau ci-dessous :

RÉSULTAT THÉORIQUE	RÉSULTAT TROUVÉ	ERREUR P. 100
0,3155	0,3179	+ 0,76
	0,3148	— 0,21

V. — Propriétés Physiologiques.

La Larocaïne se présente comme un succédané non stupéfiant de la Cocaïne. Elle possède un pouvoir anesthésique local supérieur à celui de la Cocaïne, mais sa toxicité est beaucoup plus

faible et ses effets secondaires sont pratiquement nuls. Son action anesthésique est puissante et de longue durée. On estime que l'on peut employer sans crainte d'effet nocif, chez l'homme, 30 cc d'une solution à 2 pour 100, 60 cc d'une solution à 1 pour 100, 150 cc d'une solution à 0,5 pour cent.

Ce composé est présenté en nature dans le commerce ; on l'utilise à des concentrations comprises entre 0,25 et 10 pour 100.

Son action sur le système vasculaire de l'homme étant très peu prononcée, on lui associe de l'Adrénaline en solution au millième pour obtenir l'ischémie suffisante du champ opératoire.

La Larocaïne est utilisée pour l'anesthésie de surface et pour l'anesthésie d'infiltration.

Pour l'anesthésie de surface, en oto-rhino-laryngologie, elle produit une bonne anesthésie des muqueuses, appliquée en badigeonnages aux concentrations de 5 à 10 pour 100 ; en ophtalmologie, l'anesthésie de la cornée et de la conjonctive serait supérieure à celle obtenue avec des solutions de Cocaïne de même concentration. A cet effet, on utilise des solutions de titres variant de 2 à 5 pour 100.

Les solutions aqueuses à 2 pour 100, livrées en ampoules de verre neutre stérilisées pendant 30 minutes à 100° contiennent, par cc, 1/20° de milligramme de chlorhydrate d'Adrénaline.

L'étude pharmacodynamique de la Larocaïne, effectuée par FROMHERZ (1) sur des animaux, nous donne certaines précisions concernant l'anesthésie de surface, l'action sur le tronc des nerfs sensitifs, la toxicité en général et la toxicité après l'absorption par la vessie, le mécanisme de l'action toxique, la désintoxication, l'action vasculaire et l'irritation provoquée par cet anesthésique local.

Les propriétés de la Larocaïne ont été comparées par l'auteur

(1) K. FROMHERZ. — Larocaïn, ein neues lokalanästhetikum. (In *Archiv für experimentelle pathologie und pharmakologie*, t. 158, pp. 368-380, 1930).

avec celles de la Cocaïne et de quelques-uns de ses succédanés.

Pour l'anesthésie de surface, expérimentée sur la cornée du lapin selon la technique de RÉGNIER (1), la Larocaïne s'est révélée deux fois plus active que la cocaïne chez cet animal.

De même l'anesthésie de conduction qu'elle provoque, étudiée sur le nerf sciatique et les nerfs sensitifs de la grenouille, s'est montrée deux fois supérieure à celle que procure la Novocaïne.

La toxicité générale de la Larocaïne recherchée chez la souris par injections sous-cutanée et intraveineuse se montre légèrement plus élevée que celle de la Novocaïne ; comparée à la Cocaïne, elle est deux fois moindre, tandis que, chez le lapin seulement, en injection intraveineuse, elle est plus élevée.

Si on établit une comparaison entre cette toxicité et l'action anesthésiante sur la cornée du lapin, on peut espérer un avantage thérapeutique.

Sur le cœur isolé de grenouille, la Larocaïne agit qualitativement comme la plupart des autres anesthésiques : elle produit aux fortes concentrations un arrêt en diastole. Quantitativement, elle agit cinq fois plus que la Novocaïne.

Comme la plupart des composés du groupe de la Novocaïne, la Larocaïne provoque « in vitro » l'hémolyse, à des concentrations qui, pratiquement, n'entrent pas en ligne de compte.

La recherche de la vitesse de résorption par la vessie et la toxicité après absorption par cet organe permet de placer la Larocaïne entre la Tutocaïne et l'Alypine. La Larocaïne se résorbant, en général, en 2 ou 3 jours de 40 à 50 pour 100.

Chez le lapin, la dose léthale est de 0,4 à 0,5 gramme par kilogramme. Lorsque la mort survient au cours de l'intoxication, elle se produit par cessation de la respiration, l'arrêt du cœur ayant lieu souvent beaucoup plus tard.

Une injection d'une solution de 0,25 pour 100, poussée lentement, provoque rapidement, chez le lapin, un trouble de la res-

(1) J. RÉGNIER. — *C. R.*, t. 177, p. 558.

piration accompagné très vite d'une chute lente de la pression sanguine. Cette hypotension est suivie de l'arrêt respiratoire.

L'injection étant interrompue après l'apparition de l'arrêt respiratoire et avant l'arrêt complet du cœur, on peut, par respiration artificielle, obtenir, après quelques minutes, le rétablissement du rythme cardiaque, de la pression sanguine et finalement de la respiration normale.

Ainsi, chez le lapin, à côté d'une action sur le centre respiratoire, il y a une action toxique sur les vaisseaux et le cœur.

La toxicité de l'anesthésique est rapidement détruite dans l'organisme. Ainsi, la dose léthale, injectée en 5 minutes est deux fois plus grande que celle injectée en 15 secondes chez le lapin.

Contrairement à la Cocaïne, la Larocaïne se présente comme un antagoniste de l'Adrénaline. A concentration égale, elle a une action vaso-dilatatrice quatre fois plus faible que la Novocaïne. D'autre part, elle montre une action synergique avec l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse.

La Larocaïne est donc vaso-dilatateur par rapport à l'Adrénaline et légèrement vaso-constricteur vis à vis de l'extrait de post-hypophyse.

En solution à 10 et 20 pour 100, la Larocaïne ne semble pas produire d'irritation sur la cornée du lapin. La préparation en solution à 10 pour 100, après injection intracutanée à l'oreille du lapin, ne produit qu'une rougeur modérée, sans aucune inflammation ou altération des tissus ; elle agit comme la Cocaïne.

Ainsi, la Larocaïne semble remplir les conditions favorables à un emploi courant en chirurgie et présenter un avantage sur les autres anesthésiques locaux.

D'après K. W. MERZ (1), la Larocaïne s'est montrée le meilleur des succédanés de la Cocaïne en oto-rhino-laryngologie.

(1) K. W. MERZ. — Die modernen cocaïnerstzmittel von chemischen und pharmakologischen gesichtspunkten aus. (In *Archiv. der pharmazie und berichte der deutschen pharmazeutische geselleschaft*. Berlin, 1932).

Son action est deux fois plus forte. Pour les grandes interventions, l'action est encore suffisamment profonde. Aussi peut-on l'utiliser, avec succès, en chirurgie.

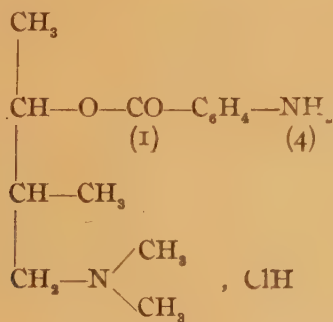
Deux fois moins toxique que la Cocaïne, elle est deux fois plus active que celle-ci sur les muqueuses. Son action sur les nerfs est même supérieure à celle de la Novocaïne.

II. — AMINO-ALCOOLS SECONDAIRES

Parmi les anesthésiques locaux dérivant des amino-alcools secondaires, nous avons étudié la *Tutocaïne*.

LA TUTOCAÏNE

La Tutocaïne est le chlorhydrate du para-amino-benzoyl-diméthylamino-2-méthyl-3-butanol.



P. M. = 286,65

Ce produit, isolé par Bayer en 1924, est préparé en Allemagne à Leverkusen sous le nom de Tutocaïne.

Il est inscrit sur la liste du tableau C de notre pharmacopée.

I — Préparation.

Les procédés utilisés pour la préparation de la Tutocaïne (1) étant tenus secrets par le fabricant, nous n'avons pu avoir des renseignements nous permettant de mentionner la méthode synthétique employée à cet effet.

II — Propriétés.

La Tutocaïne se présente sous forme d'une poudre cristallisée en fines aiguilles blanches qui se brisent facilement et sont légèrement hygroscopiques.

Son point de fusion est de 213-215°.

La Tutocaïne possédant dans sa molécule deux atomes de carbone asymétriques, a pu être dédoublée en ses deux isomères optiquement actifs. Le produit que nous trouvons dans le commerce est constitué par le racémique.

La Tutocaïne est assez soluble dans l'eau. C'est ainsi que :

à + 10°, on peut en dissoudre	12 pour 100 ;
à + 20°, — — —	15 pour 100 ;
à + 30°, — — —	23 pour 100.

Les solutions aqueuses sont sensiblement neutres (la solution à 1 pour 100 présente un pH de 6,2) et incolores.

La Tutocaïne en solution peut être stérilisée sans crainte de décomposition. Soumise à une ébullition plus prolongée, sa sta-

(1) Brevet allemand, D. R. P. 457272.

bilité correspond environ à celle de la Novocaïne. Par ébullition de 24 heures, sous reflux, 10,26 pour 100 de Novocaïne et 10,8 pour 100 de Tutocaïne sont saponifiés.

Il est possible de préparer avec la Tutocaïne des solutions stables en ampoules (1).

III — Réactions Chimiques.

a) Action des acides et des bases.

Les acides sulfurique et chlorhydrique dissolvent la Tutocaïne à froid sans provoquer de coloration.

L'acide nitrique la dissout à froid. Le liquide, d'abord incolore, se teinte avec le temps en jaune verdâtre.

Un dixième de milligramme de Tutocaïne additionné de 3 gouttes d'acide nitrique fumant et porté au bain-marie bouillant se colore assez rapidement en jaune verdâtre et en brun rouge par plâges. Il abandonne un résidu brun vert présentant sur les bords une gamme de teintes allant de l'orangé au jaune. En opérant dans les mêmes conditions avec l'acide chlorhydrique, on obtient un résidu incolore.

La soude, la potasse et l'ammoniaque donnent avec la Tutocaïne un précipité blanc qui se sépare lentement sous forme de globules huileux. La base ainsi libérée peut être dissoute dans l'éther d'où on peut l'extraire par évaporation.

Le précipité blanc que nous avons obtenu avec l'ammoniaque est soluble dans un excès de réactif.

b) Réactions de diazotation.

La réaction de diazotation indiquée par GUERBET (2) fournit avec la Tutocaïne le précipité rouge classique.

(1) *Klinische Wochenschrift*, n° 16, p. 676, 1924.

(2) GUERBET. — Loc. cit.

Egalement, la réaction de diazotation que nous avons effectuée sur 5 cc d'une solution de Tutocaïne à 2 pour 100 donne un précipité rouge brun abondant.

Enfin, la réaction de diazotation indiquée par J. SANCHEZ (1) est aussi positive avec cet anesthésique. Nous avons obtenu une coloration rose persistante même après dilution avec de l'eau distillée.

c) Action des oxydants.

La Tutocaïne présente des propriétés réductrices à l'égard des composés oxydants. Ainsi :

Une solution diluée de permanganate de potassium en milieu sulfurique est rapidement décolorée.

Le ferricyanure de potassium est réduit et donne avec le perchlorure de fer un abondant précipité bleu de ferrocyanure ferrique.

Ces deux réactions sont mises en évidence avec une solution de Tutocaïne à 1 pour 100.

L'eau bromée à saturation ajoutée goutte-à-goutte à une solution de Tutocaïne à 1 pour 100 jusqu'à apparition d'un louche persistant, ne donne pas de précipité cristallisé. Le louche obtenu, légèrement teinté en jaune, se dissout avec le temps.

d) Réactions de coloration.

La réaction de EKKERT (2), effectuée sur la solution de Tutocaïne à 1 pour 100, est positive. A la séparation des deux liquides, il se développe une coloration rose, et par agitation tout le mélange prend une teinte rose très sensible.

Si, dans une cupule, nous additionnons une fraction de milligramme de produit sec de 2 à 3 gouttes d'une solution alcoolique de furfurol, après mélange intime au moyen d'une baguette de verre, il ne se développe aucune coloration. Mais, l'addition

(1) JUAN A. SANCHEZ. — Loc. cit.

(2) EKKERT. — Loc. cit.

d'une seule goutte d'acide sulfurique concentré suffit pour faire apparaître une coloration rose lilas intense.

Le réactif de Mandelin, additionné à raison d'une goutte à une fraction de milligramme de Tutocaïne, en opérant comme précédemment, donne une coloration brune.

Ce même réactif ne donne pas de coloration avec la Tutocaïne en solution.

e) Action des réactifs précipitants.

Nous avons effectué ces diverses réactions sur des solutions de Tutocaïne à 1 pour 100 et à 1 pour 1000.

RÉACTIFS	SOLUTION à 1 p. 100	SOLUTION à 1 p. 1000
R. de Bouchardat	Pté brun	Pté brun
R. de Dragendorff	Pté brun orangé	Pté brun orangé
R. de Mayer	Pté blanc	Pté blanc
R. de Marmé	Pté blanc	Louche
Acide picrique	Pté jaune	Louche
Chlorure mercurique	Pté blanc	o
Chlorure de platine	Pté chamois	o
Chlorure de zinc	o	o
Nitrate de baryum	o	o
Chromate de potassium	o	o
Bichromate de potassium	o	o
Ferrocyanure de potassium	o	o
Ferricyanure de potassium	o	o
Sulfocyanure de potassium	o	o
Bromure de potassium	o	o
Iodure de potassium	o	o
Nitrite de potassium	o	o
Bicarbonate de soude	Pté blanc	o
Borate de soude	Louche	o

La Tutocaïne donne peu de réactions de précipitation.

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff et de Mayer donnent des réactions nettes.

Si le réactif de Marmé et l'acide picrique donnent des précipités avec la solution de Tutocaïne à 1 pour 100, avec la solution à 1 pour 1000 nous n'obtenons plus qu'un louche.

Parmi les autres réactifs employés, seuls le chlorure mercurique, le chlorure de platine et le bicarbonate de soude nous ont permis d'obtenir des précipités avec la solution à 1 pour 100. A cette concentration le borate de soude ne donne qu'un louche.

Ces précipités se dissolvent par addition d'eau distillée au milieu où ils ont pris naissance.

Le chlorure mercurique donne avec la solution à 1 pour 100 un précipité blanc d'aspect amorphe qui lentement se dissout dans ses eaux mères.

Le chlorure de platine donne avec la solution de Tutocaïne à 1 pour 100 une liqueur jaune dans laquelle se forme lentement un louche puis un dépôt de couleur jaune et d'aspect cristallin. Cette réaction nécessite l'emploi d'un excès de réactif.

Avec l'acide picrique, employé en excès, nous avons obtenu un précipité jaune d'aspect amorphe qui lentement constitue un dépôt cristallin.

Avec la solution à 1 pour 100 de Tutocaïne, le bicarbonate de soude donne un précipité blanc soluble dans un excès de réactif, et le borate de soude ne donne qu'un louche très soluble dans un faible excès de réactif. Ces deux réactions ne donnent pas de produits cristallisés.

Il nous a paru intéressant de comparer la sensibilité des réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé à l'égard de cet anesthésique.

A cet effet, nous avons préparé des solutions de Tutocaïne de titres décroissants et connus pour 100 cc.

A 1 cc de chacune de ces solutions, nous avons ajouté 3 gouttes de réactif.

Nous avons mentionné dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus :

TENEUR EN TUTOCAÏNE BOUCHARDAT DRAGENDORFF MAYER MARMÉ
POUR 100 CC DE SO-
LUTION

50 mgr.	+	+	+	0
25 mgr.	+	+	+	
12,5 mgr.	+	+	0	
10 mgr.	+	+		
5 mgr.	+	+		
2,5 mgr.	+	+		
1,25 mgr.	+	0		
0,625 mgr.	0			

Le réactif de Bouchardat nous permet de déceler 1,25 mgr de Tutocaïne dans 100 cc de solution.

Le réactif de Dragendorff fournit une réaction nette avec 2,5 mgr de Tutocaïne dans 100 cc de solution.

Le réactif de Mayer est beaucoup moins sensible ; il ne donne un louche qu'avec une solution renfermant au moins 25 mgr de Tutocaïne pour 100. Quant au réactif de Marmé, pour une solution contenant 50 mgr de Tutocaïne dans 100 cc, il ne pourrait être utilisé.

De ces quatre réactifs, le réactif de Bouchardat s'est montré le plus sensible à l'égard de cet anesthésique.

f) Réactions micro-cristallines.

La Tutocaïne ne nous a pas permis d'obtenir des réactions micro-cristallines notables.

C'est ainsi que la solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100 ajoutée en excès à 2 cc d'une solution de Tutocaïne à 1 pour 100 nous a donné un précipité rouge orangé d'aspect amorphe qui a tendance à se dissoudre dans ses eaux mères.

L'acide picrique, comme nous l'avons dit plus haut, donne

avec la solution de Tutocaïne à 1 pour 100 un précipité jaune d'aspect amorphe qui lentement constitue un dépôt cristallisé. Mais celui-ci, observé au microscope, se présente sous forme d'amas compacts et opaques sertis de fragments cristallins délicats à définir.

IV — Dosage.

Nous avons pu effectuer le dosage de la Tutocaïne en employant la technique volumétrique que nous avons utilisée déjà pour le dosage de la Larocaïne (1).

A cet effet, nous avons préparé une solution renfermant 2,850 grammes de Tutocaïne dans 100 cc.

Le poids moléculaire de la Tutocaïne étant de 286,65 :

1 cc d'acide chlorhydrique N/10 correspond à 0,028665 de cet anesthésique.

Comme nous avons prélevé 10 cc de la solution que nous venons de préparer, nous devons trouver théoriquement un résultat égal à 0,285.

Nous avons ajouté 20 cc d'acide chlorhydrique N/10 (coefficient : 1,01.)

Premier dosage : Nous avons utilisé 10,2 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$(20 \times 1,01) - 10,2 = 10$$

$$10 \times 0,028565 = 0,2856$$

Deuxième dosage : Nous avons utilisé 10,1 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$(20 \times 1,01) - 10,1 = 10,1$$

$$10,1 \times 0,028665 = 0,289$$

(1) F. et J. GIRAULT. — Loc. cit.

Ainsi, avec cette méthode de dosage, nous avons pu obtenir les résultats que nous mentionnons dans le tableau ci-dessous :

RÉSULTAT THÉORIQUE	RÉSULTAT TROUVÉ	ERREUR P. 100
0,285	0,2856	+ 0,21
	0,289	+ 1,40

V — Propriétés Physiologiques.

La Tutocaïne se présente comme un bon succédané de la Cocaïne.

J. RÉGNIER (1) a montré :

1^o que sa solution à 1 pour 100 ne produit, sur la cornée du lapin, aucun rougissement, aucune irritation. De plus, que cette solution a une action anesthésique sensiblement équivalente à celle d'une solution de chlorhydrate de Cocaïne à 0,59 pour 100.

2^o qu'elle est nettement plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur.

3^o que son action est régulière, et son activité très voisine de celle de la Cocaïne, avec une légère supériorité sur les troncs nerveux et une action un peu inférieure sur les muqueuses.

Légèrement vaso-dilatatrice, on lui associe de l'Adrénaline pour son emploi en chirurgie.

Étant donné son élimination rapide dans l'organisme, sa toxicité est relativement faible ; nettement inférieure à celle de la Cocaïne, elle est cependant 2 fois supérieure à celle de la Novocaïne.

(1) J. RÉGNIER. — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. *Thèse médecine*, Paris 1929.

Administrée par voie intraveineuse, chez le lapin, à des doses presque convulsivantes, le Tutocaïne agit sur le pouls et la pression artérielle, en déterminant une baisse passagère de la pression, quelques extrasystoles, avec retour consécutif à la pression normale. Les doses thérapeutiques ne déterminent aucune modification des courbes de la pression sanguine ni de la respiration.

Une influence manifeste sur la dilatation pupillaire n'a pu être mise en évidence sur l'œil du lapin. Sur l'œil humain, il se produit parfois, un certain temps après l'instillation, une dilatation légère et passagère de la pupille.

La Tutocaïne est utilisée à des doses comprises entre 1/8 et 5 pour 100 en chirurgie, en urologie, dans l'art dentaire, en ophtalmologie, en oto-rhino-laryngologie.

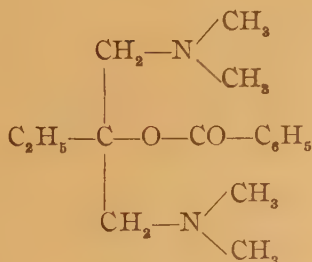
Pour ces usages, il est bon d'utiliser des solutions aussi récentes que possible et de n'ajouter l'Adrénaline nécessaire qu'immédiatement avant l'emploi, après stérilisation.

III — AMINO-ALCOOLS TERTIAIRES

Parmi les anesthésiques locaux dérivant des amino-alcools tertiaires, nous avons étudié *l'Alypine*.

L'ALYPINE

L'Alypine est le benzoyl-tétraméthyldiamino-diméthyléthyl-carbinol.



P. M. = 278,18

Ce composé, isolé peu après la Stovaïne, est préparé en Allemagne par les Usines Bayer. Il est également connu sous le nom d'Amydricaïne.

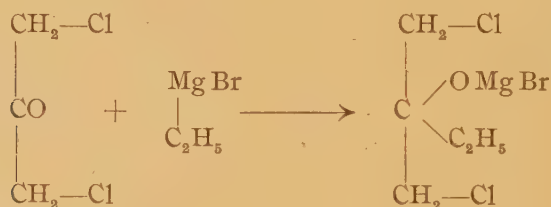
Il est inscrit sur la liste du tableau C de notre pharmacopée.

On utilise en thérapeutique soit le chlorhydrate, soit le nitrate d'Alypine.

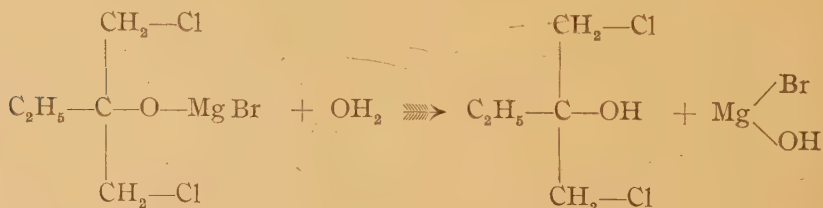
Les essais qui vont suivre ont été effectués avec le nitrate d'Alypine.

I — Préparation (1).

La dichloracétone est traitée à froid par le bromure d'éthyle en présence de magnésium au sein de l'éther anhydre, selon la technique de GRIGNARD.

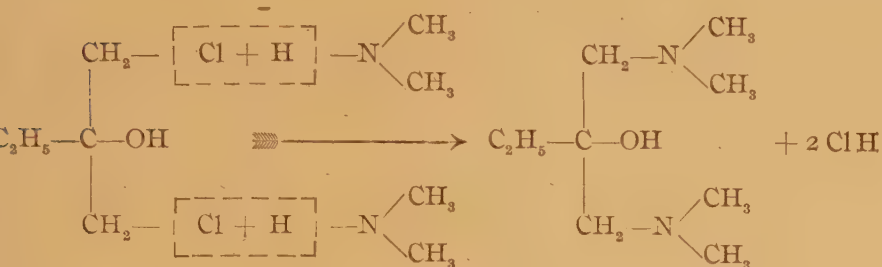


Le composé organomagnésien formé est décomposé par l'acide sulfurique étendu, en présence de glace. On sépare l'éther, on sèche et on distille. On obtient le dichloro-diméthyléthylcarbinol.

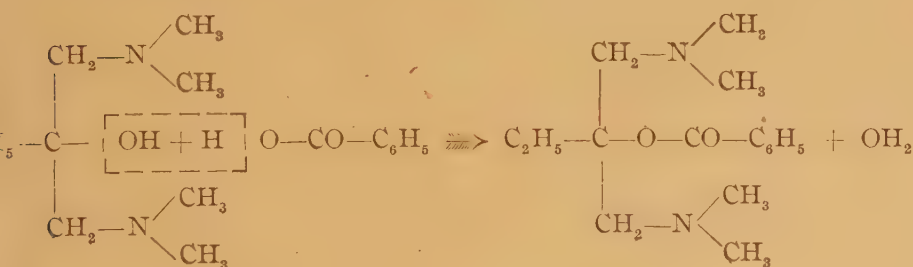


(1) Brevets allemands : D. R. P. 168941, 173610, 173631.

La diméthylamine en solution benzénique à 25 pour 100 est chauffée en tubes scellés à 125°, pendant vingt-quatre heures, avec le dichloro-diméthyléthylcarbinol. Le chlorhydrate de tétraméthyldiamino-diméthyléthylcarbinol qui prend naissance est purifié ; la base, mise en liberté par un alcali, est extraite par l'éther, puis rectifiée. On isole ainsi l'amino-alcool, support de l'Alypine.



L'amino-alcool ainsi obtenu est ensuite estérifié par l'acide benzoïque.



Enfin, on fait le chlorhydrate ou le nitrate de la base.

II — Propriétés.

Le chlorhydrate d'Alypine se présente sous forme d'une poudre blanche, de saveur amère, fusible à 169°, très soluble dans l'eau, l'alcool ; peu soluble dans l'éther.

Le nitraté d'Alypine a l'aspect d'une poudre blanche cristalline, fusible à 163°, facilement soluble dans l'eau.

Ces deux sels donnent des solutions aqueuses neutres au tournesol.

Les solutions aqueuses récemment préparées montrent une tendance moindre à la formation de moisissure que celles de Cocaïne ; elles ne se décomposent pas par une courte ébullition qui ne dure pas plus de 5 à 10 minutes.

Le fait que la solution est troublée éventuellement au cours de l'ébullition n'est pas provoqué par une décomposition du produit, mais par la propriété qu'il a de se dissoudre plus facilement dans l'eau chaude que dans l'eau froide. La solution redevient claire par simple refroidissement.

La base de l'Alypine n'est pas précipitée par des quantités minimales d'alcalis faibles. Par contre, ce produit est très susceptible vis-à-vis des acides. Ses solutions ne doivent pas être conservées longtemps, car elles prennent peu à peu une réaction faiblement acide par saponification partielle du groupement benzoyle.

Le nitrate d'Alypine est un peu moins soluble dans l'eau que le chlorhydrate. On l'utilise de préférence pour l'associer aux préparations à base d'argent.

III — Réactions Chimiques.

a) Action des acides et des bases.

Les acides sulfurique et nitrique dissolvent le nitrate d'Alypine à froid sans provoquer de coloration.

L'acide chlorhydrique le dissout à froid en donnant un liquide qui, avec le temps, se teinte progressivement en jaune.

Un dixième de milligramme de nitrate d'Alypine additionné de 3 gouttes d'acide nitrique fumant et porté au bain-marie bouillant donne un résidu légèrement coloré en jaune. En opérant dans les mêmes conditions avec l'acide chlorhydrique, on

obtient un résidu de couleur jaune moins intense que le précédent.

La soude et la potasse donnent avec le nitrate d'Alypine un précipité blanc qui se sépare lentement sous forme d'un produit huileux. La base ainsi libérée peut être obtenue cristallisée par refroidissement.

L'ammoniaque donne également un précipité blanc qui, à la température du laboratoire, se sépare très lentement sous forme de globules huileux. On peut également obtenir la base cristallisée par refroidissement.

b) Réactions de diazotation.

La réaction de diazotation indiquée par GUERBET (1) ne donne pas de résultat positif avec le nitrate d'Alypine.

Avec la réaction de diazotation que nous avons effectuée sur 5 cc d'une solution de nitrate d'Alypine à 2 pour 100, nous avons obtenu un précipité chamois.

Enfin, la réaction de diazotation indiquée par J. SANCHEZ (2) est négative avec cet anesthésique. Nous n'avons pas obtenu de coloration.

c) Action des oxydants.

Le nitrate d'Alypine présente des propriétés réductrices à l'égard des composés oxydants. Mais les réactions ne sont pas instantanées. Ainsi :

Une solution diluée de permanganate de potassium en milieu sulfurique est décolorée lentement par addition d'une assez grande quantité de solution de nitrate d'Alypine.

Le ferricyanure de potassium est réduit lentement et donne avec le perchlorure de fer un précipité abondant de couleur brun verdâtre qui vire au bleu de Prusse.

(1) GUERBET. — Loc. cit.

(2) JUAN A. SANCHEZ. — Loc. cit.

L'eau bromée à saturation, ajoutée goutte-à-goutte à une solution de nitrate d'Alypine jusqu'à apparition d'un louche persistant, ne donne pas de précipité cristallisé. Le louche obtenu est légèrement teinté en jaune et se dissout lentement dans ses eaux mères.

Ces trois réactions ont été réalisées avec une solution de nitrate d'Alypide à 1 pour 100.

d) Réaction de coloration.

La réaction de EKKERT (1), effectuée sur la solution de nitrate d'Alypine à 1 pour 100, est négative. Nous n'avons pas obtenu de coloration.

De même l'addition de 2 à 3 gouttes d'une solution alcoolique de furfurol puis d'une goutte d'acide sulfurique concentré à une fraction de milligramme de produit sec ne produit aucune coloration.

Le réactif de Mandelin additionné à raison d'une goutte à une fraction de milligramme de nitrate d'Alypine, après mélange intime au moyen d'une baguette de verre, donne une coloration verdâtre.

Ce même réactif ne donne pas de coloration avec le nitrate d'Alypine en solution.

e) Action des réactifs précipitants.

Nous avons effectué ces diverses réactions sur des solutions de nitrate d'Alypine à 1 pour 100 et à 1 pour 1000.

(1) EKKERT. — Loc. cit.

RÉACTIFS	SOLUTION à 1 p. 100	SOLUTION à p. 1000
R. de Bouchardat	Pté brun	Pté brun
R. de Dragendorff	Pté brun orangé	Pté brun orangé
R. de Mayer	Pté blanc	Pté blanc
R. de Marmé	Pté blanc	Pté blanc
Acide picrique	Pté jaune	Pté jaune
Chlorure mercurique	Pté blanc	o
Chlorure de platine	Pté chamois	o
Chlorure de zinc	o	o
Nitrate de baryum	o	o
Chromate de potassium	o	o
Bichromate de potassium	Pté jaune orangé	o
Ferrocyanure de potassium	o	o
Ferricyanure de potassium	o	o
Sulfocyanure de potassium	o	o
Bromure de potassium	o	o
Iodure de potassium	Pté blanc	o
Nitrite de potassium	Louche	o
Bicarbonate de soude	Pté blanc	o
Borate de soude	Pté blanc	o

Le nitrate d'Alypine donne quelques réactions de précipitation très nettes.

Avec les solutions à 1 pour 100 et à 1 pour 1000, les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer, de Marmé et l'acide picrique nous ont donné des précipités abondants.

L'acide picrique donne un précipité rapidement cristallisé, même avec la solution à 1 pour 1000.

Le chlorure mercurique et le chlorure de platine donnent galement des précipités. Le premier, d'aspect amorphe, se dis-

sout dans ses eaux mères alors que le second, par contre, constitue rapidement un dépôt cristallisé.

Le bichromate de potassium et l'iodure de potassium donnent avec la solution de nitrate d'Alypine à 1 pour 100 un liquide dans lequel se forme peu à peu un produit parfaitement cristallisé.

Avec le nitrite de potassium nous avons obtenu seulement un louche soluble dans un excès de réactif. Avec le borate de soude et le bicarbonate de soude, nous avons eu des précipités blancs, le premier soluble dans un excès de réactif, le second insoluble. Ce louche et ces deux précipités se dissolvent par addition d'eau distillée au milieu où ils ont pris naissance.

En général, les réactions ne sont guère sensibles, d'autre part, les produits cristallisés obtenus sont peu nombreux, mais caractéristiques.

Il nous a paru intéressant de comparer la sensibilité des réactifs de Bouchardat, de Dragendorff, de Mayer et de Marmé à l'égard de cet anesthésique.

A cet effet, nous avons préparé des solutions de nitrate d'Alypine de titres décroissants et connus pour 100 cc.

A 1 cc de chacune de ces solutions, nous avons ajouté 3 gouttes de réactif.

Nous avons mentionné dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus :

TENEUR EN NITRATE BOUCHARDAT DRAGENDORFF MAYER MARMÉ
D'ALYPINE POUR
100 CC DE SOLUTION

10	mgr.	+	+	+	+
5	mgr.	+	+	+	+
2.5	mgr.	+	+	+	0
1,25	mgr.	+	+	+	
0,625	mgr.	+	+	+	
0,3125	mgr.	0	0	0	

Les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff et de Mayer nous permettent de déceler 0,625 mgr de nitrate d'Alypine dans 100 cc de solution.

Le réactif de Marmé, beaucoup moins sensible, ne donne de réaction visible qu'avec une solution renfermant au moins 5 mgr de nitrate d'Alypine pour 100.

De ces quatre réactifs, il conviendra de choisir indifféremment les réactifs de Bouchardat, de Dragendorff ou de Mayer pour déceler la présence de faibles quantités de nitrate d'Alypine en solution.

f) Réactions micro-cristallines.

Ainsi que nous venons de le constater, le nitrate d'Alypine permet de réaliser quelques réactions micro-cristallines.

Nous allons décrire successivement les produits que nous avons obtenus avec l'acide picrique, le bichromate de potassium et l'iodure de potassium.

Auparavant, nous devons signaler que nous avons obtenu un produit bien cristallisé en traitant la solution de nitrate d'Alypine à 1 pour 100 avec une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100.

I — HÉLIANTHINE.

En additionnant 2 cc d'une solution de nitrate d'Alypine à 1 pour 100 de 1 cc d'une solution aqueuse d'hélianthine à 0,10 pour 100, nous avons obtenu un précipité orangé qui cristallise assez rapidement.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux allongés et effilés, de couleur orangée, actifs sur le plan de la lumière polarisée.



Cristaux obtenus par l'action de l'hélianthine sur une solution de nitrate d'Alypine à 1 % ($\times 90$).

2 — ACIDE PICRIQUE.

L'acide picrique donne avec le nitrate d'Alypine un précipité jaune, d'aspect amorphe, qui cristallise rapidement.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux jaunes, actifs sur le plan de la lumière polarisée, assemblés les uns avec les autres et donnant des figures allongées et dentelées.



Cristaux obtenus par l'action de l'acide picrique sur une solution de nitrate d'Alypine à 1 % ($\times 325$).

3 — BICHROMATE DE POTASSIUM.

L'addition de 1 cc d'une solution de bichromate de potassium au 1/10 à 2 cc d'une solution de nitrate d'Alypine à 1 pour 100 donne un liquide orangé dans lequel se dépose lentement un produit cristallisé d'aspect soyeux.

Le produit obtenu est constitué par des cristaux jaunes, actifs sur le plan de la lumière polarisée, assemblés les uns avec les autres et donnant des figures géométriques irrégulières à angles nets.

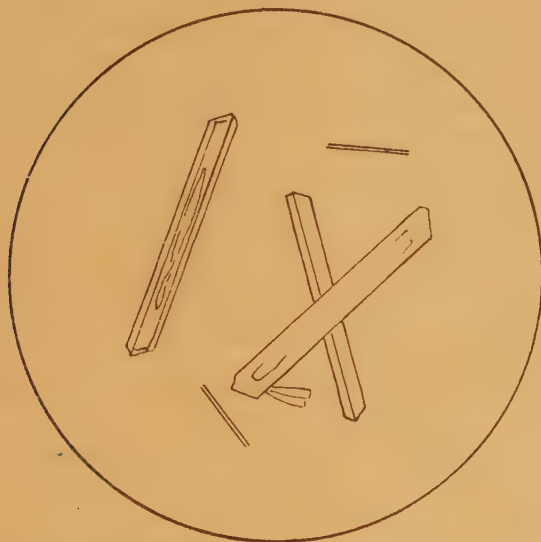


Cristaux obtenus par l'action du bichromate de potassium sur une solution de nitrate d'Alypine à 1 % ($\times 325$).

4 — IODURE DE POTASSIUM.

L'iodure de potassium donne avec une solution de nitrate d'Alypine un liquide dans lequel se forme lentement un produit parfaitement cristallisé.

Le produit est constitué par des cristaux longs, incolores, actifs sur la lumière polarisée, de forme parallélipédique.



Cristaux obtenus par l'action de l'iodure de potassium sur une solution de nitrate d'Alypine à 1 % ($\times 325$).

IV — Dosage.

Nous avons pu effectuer le dosage du nitrate d'Alypine en utilisant la technique volumétrique déjà décrite au sujet de la Larocaïne (1).

A cet effet, nous avons préparé une solution renfermant 3,455 grammes de nitrate d'Alypine dans 100 cc.

Le poids moléculaire du nitrate d'Alypine étant de 341,18 1 cc d'acide chlorhydrique N/10 correspond à 0,034118 de cet anesthésique.

Comme nous avons prélevé 10 cc de la solution que nous venons de préparer, nous devons trouver théoriquement un résultat égal à 0,3455.

Nous avons ajouté 20 cc d'acide chlorhydrique N/10 (coefficient : 1,01).

Premier dosage : Nous avons utilisé 10,1 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$\begin{aligned} (20 \times 1,01) - 10,1 &= 10,1 \\ 10,1 \times 0,034118 &= 0,3446 \end{aligned}$$

Deuxième dosage : Nous avons utilisé 10 cc de soude N/10 pour neutraliser l'excès d'acide :

$$\begin{aligned} (20 \times 1,01) - 10 &= 10,2 \\ 10,2 \times 0,034118 &= 0,3480 \end{aligned}$$

Ainsi, avec cette technique de dosage, nous avons obtenu les résultats que nous mentionnons dans le tableau ci-dessous :

RÉSULTAT THÉORIQUE	RÉSULTAT TROUVÉ	ERREUR P. 100
0,3455	0,3446	— 0,26
	0,3480	+ 0,72

(1) F. et J. GIRAULT, Loc. cit.

V — Propriétés Physiologiques.

L'Alypine est un bon succédané de la Cocaïne.

Pour une action physiologique égale, elle se révèle notablement moins toxique que l'alcaloïde. Elle est, par suite, beaucoup moins dangereuse dans toutes ses applications.

Son emploi serait à peu près identique à celui de la Stovaïne. Cependant, elle présente l'avantage de donner des solutions moins irritantes, parce que moins acides.

On l'utilise en ophtalmologie, en chirurgie, en oto-rhino-laryngologie, en urologie, dans l'art dentaire à des doses comprises entre 1 et 10 pour 100.

Elle peut être associée aux préparations de surrénales ; et, il est bon de noter qu'elle est utilisée, également en ingestion, comme antiémétique dans l'anesthésie par le chloroforme.

IV — CARACTÉRISATION ET DIFFÉRENCIATION

DES ANESTHÉSQUES LOCAUX ÉTUDIÉS

Nous avons étudié systématiquement les réactions chimiques que fournissent la Pantocaïne, le sulfate de Butelline, la Laro-caïne, la Tutocaïne et le n'trate d'Alypine avec un certain nombre de réactifs.

Nous nous proposons maintenant de grouper ci-dessous quelques-unes de ces réactions qui nous ont paru les plus caractéristiques :

1° *Parmi les réactions de coloration :*

l'action de l'acide nitrique fumant au bain-marie bouillant ;

l'action d'une solution alcoolique de furfurol sur le produit sec ;

l'action du réactif de Mandelin sur le produit sec ;

l'action du réactif de Mandelin sur le produit en solution aqueuse à 1 pour 100.

2° Parmi les réactions de précipitation :

l'action du chlorure de zinc en solution aqueuse au 1/10 ;

l'action du ferrocyanure de potassium en solution aqueuse au 1/10.

3° Parmi les réactions micro-cristallines :

l'action de l'hélianthine en solution aqueuse à 0,10 pour 100 ;

l'action de l'acide picrique en solution aqueuse saturée ;

l'action du bichromate de potassium en solution aqueuse au 1/10.

Les réactions de coloration, effectuées sur le produit sec, nous

RÉACTIONS :	PANTOCAINE	BUTELLINE (sulfate)	LAROCAINE	TUTOCAINE	ALYPINE (nitrate)
<i>Une fraction de mgr de substance + acide nitrique fumant portée au bain-marie bouillant :</i>	Se colore en jaune puis en rouge orangé fugace et donne un résidu jaune et orangé sur les bords	Donne un résidu brun verdâtre.	Donne un résidu brun brique.	Se colore en jaune verdâtre et donne un résidu brun vert, coloré de l'orangé au jaune sur les bords.	Donne un résidu légèrement coloré jaune.
<i>Une fraction de mgr de substance solution alcoolique de furfurol + acide sulfurique concentré :</i>	Pas de coloration.	Coloration rose qui vire au rouge par addition d'acide sulfurique concentré.	Coloration rose violacée après addition d'acide sulfurique concentré.	Coloration rose lilas après addition d'acide sulfurique concentré.	Pas de coloration,
<i>Réactif de Mandelin sur le produit sec :</i>	Coloration verte.	Coloration mauve.	Coloration brun clair.	Coloration brune.	Coloration verdâtre.
<i>Réactif de Mandelin sur l'anesthésique en solution :</i>	Coloration verte	Pas de coloration.	Pas de coloration.	Pas de coloration.	Pas de coloration.

fournissent à elles seules des indications suffisantes pour nous permettre de caractériser ces anesthésiques. Nous avons groupé, dans le tableau ci-contre, celles qui pourraient être employées utilement.

En examinant les résultats obtenus, nous constatons, tout d'abord, qu'il est possible de caractériser nettement la Pantocaïne, le sulfate de Butelline et la Tutocaïne. En effet, l'acide nitrique fumant au bain-marie bouillant donne des colorations et des résidus particuliers avec la Pantocaïne et la Tutocaïne. La solution alcoolique de furfurol, d'autre part, ne fournit de coloration rose avant toute addition d'acide sulfurique concentré qu'avec le sulfate de Butelline.

Egalement, le réactif de Mandelin ne donne de coloration qu'avec la Pantocaïne en solution même faiblement concentrée.

Les renseignements fournis par l'action de la solution alcoolique de furfurol et du réactif de Mandelin sur le produit sec se superposent. Ces deux réactifs permettent de caractériser le sulfate de Butelline et de réunir en deux groupes, d'une part, la Pantocaïne et le nitrate d'Aiypine, d'autre part, la Larocaïne et la Tutocaïne.

Toutefois, les colorations obtenues avec la solution alcoolique de furfurol étant plus vives que celles fournies par le réactif de Mandelin, il conviendra d'employer de préférence ce premier réactif pour différencier ces anesthésiques les uns des autres.

La différenciation de ces composés peut donc être réalisée par l'emploi de deux réactions effectuées sur le produit cristallisé ainsi que nous l'indiquons dans le tableau suivant :

1 ^o RÉACTION	RÉSULTATS	2 ^o RÉACTION	RÉSULTATS	ANESTHÉSIQUE caractérisés
<i>Solution alcoolique de furfurol + acide sulfurique concentré sur le produit sec :</i>	Coloration rose avant addition d'a- cide sulfurique con- centré.			Butelline (sulfate)
	Coloration rose après addition d'a- cide sulfurique con- centré.	<i>Acide nitrique fumant au bain- marie bouillant sur le produit sec :</i>	Coloration jaune verdâtre ; puis rési- du brun vert, oran- gé et jaune sur les bords.	Tutocaïne
			Pas de coloration résidu brun brique.	Larocaïne
	Pas de colora- tion.	<i>Acide nitrique fumant au bain- marie bouillant sur le produit sec :</i>	Coloration jaune puis rouge orangé fu- gace ; puis résidu jaune et orangé sur les bords.	Pantocaïne
			Pas de coloration résidu légèrement co- loré en jaune.	Alypine (nitrate)

Des réactions de précipitation que nous avons effectuées sur ces cinq anesthésiques en solution à 1 pour 100, nous ne retiendrons comme caractéristiques que :

d'une part, l'action du chlorure de zinc qui donne un précipité seulement avec la Pantocaïne,

d'autre part, l'action du ferrocyanure de potassium qui donne un précipité seulement avec le sulfate de Butelline.

Il est cependant d'autres réactifs qui seraient susceptibles de fournir quelques renseignements, non pas sur les cinq anesthésiques, mais sur certains d'entre eux.

C'est ainsi, que le chlorure mercurique donne bien des précipités, d'aspect amorphe, avec tous ces composés ; mais il ne constitue de produit cristallisé qu'avec la Pantocaïne.

L'iodure de potassium donne avec le nitrate d'Alypine une liqueur dans laquelle peu à peu se forme un dépôt cristallisé, alors qu'avec la Pantocaïne et le sulfate de Butelline l'addition de ce réactif constitue immédiatement un produit cristallin. Cette réaction est surtout sensible avec ce dernier anesthésique.

Le bromure de potassium ne donne pas de précipité avec le nitrate d'Alypine et son action sur la Pantocaïne et le sulfate de Butelline est à peu près identique à celle du réactif précédent.

Les produits cristallins obtenus ne nous donnent pas d'indications très nettes, car, si l'on excepte celui que fournit l'iodure de potassium sur le nitrate d'Alypine, que nous avons décrit plus haut et qui se présente sous forme de longs cristaux assez volumineux, les autres sont constitués par des feutrages d'aiguilles assez semblables entre elles.

L'action de l'eau bromée à saturation, que nous avons étudiée avec les réactifs oxydants, pourrait être signalée également. Ajoutée goutte-à-goutte à une solution de Larocaïne à 1 pour 100 jusqu'à formation d'une louche persistant, elle donne un précipité blanc bien cristallisé. Avec le sulfate de Butelline, nous avons vu qu'une seule goutte de réactif suffit pour obtenir cette réaction. Enfin, avec la Pantocaïne, le louche obtenu ne tarde pas à se dissoudre en laissant un liquide légèrement teinté en jaune, alors qu'avec la Tutocaïne et le nitrate d'Alypine, le louche obtenu, déjà légèrement teinté en jaune, se dissout lentement. Cette réaction permet donc de caractériser la Larocaïne. Quant aux produits cristallisés obtenus, leur comparaison ne peut être proposée ; ce sont des feutrages d'aiguilles plus ou moins longues.

Ces quelques exemples nous montrent que ces réactions de précipitation, à part les deux premières qui sont en quelque sorte caractéristiques l'une de la Pantocaïne, l'autre du sulfate de Butelline, ne nous donnent pas de renseignements suffisants

pour l'identification des cinq anesthésiques locaux étudiés.

Il est cependant trois réactifs qui nous permettent de réaliser cette différenciation en complétant la réaction de précipitation qu'ils fournissent par un examen microscopique du produit cristallisé obtenu. Ce sont : l'hélianthine, l'acide picrique et le bichromate de potassium.

Il faut noter, toutefois, que la Tutocaïne se comporte à leur égard différemment que les quatre autres anesthésiques. Avec l'hélianthine, elle donne seulement un précipité rouge orangé qui ne constitue pas de dépôt cristallisé ; avec l'acide picrique, elle ne donne que très lentement un dépôt cristallisé faible et d'aspect granuleux ; enfin, avec le bichromate de potassium, elle ne donne aucun précipité.

Dans le tableau ci-contre, nous notons brièvement l'aspect des précipités et des produits obtenus avec ces trois réactifs.

En examinant les résultats mentionnés dans ce tableau, nous constatons que l'hélianthine permet d'obtenir des produits cristallisés de formes très différentes avec la Pantocaïne et la Larocaïne. Ceux qu'elle donne avec le sulfate de Butelline et le nitrate d'Alypine sont très différents des premiers.

Malgré leurs formes allongées, ils peuvent être différenciés l'un de l'autre, le dernier présentant des extrémités très effilées.

L'acide picrique donne des précipités jaune avec ces cinq anesthésiques. Mais nous constatons que la cristallisation, assez rapide avec la Pantocaïne et le nitrate d'Alypine, est assez lente avec la sulfate de Butelline et ne se produit que tardivement avec la Tutocaïne, conduisant, dans ce cas, à un produit cristallisé constitué par des amas opaques sertis de rares formes cristallines délicates à identifier.

De plus, les produits cristallisés obtenus sont colorés en jaune orangé avec la Pantocaïne et en jaune avec les autres anesthésiques. Leurs formes sont différentes les unes des autres et permettent aisément l'identification de ces composés.

Enfin, le bichromate de potassium donne avec ces anesthésiques (la Tutocaïne exceptée) des précipités jaunes orangés.

RÉACTIFS :	PANTOCAINE	BUTELLINE (sulfate)	LAROCAINE	TUTOCAINE	ALYPINE (nitrate)
<i>Hélianthine.</i>	Pté jaune orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Aiguilles groupées sous forme de houppes et mêlées à des grains amorphes.	Pté jaune orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Cristaux allongés de formes irrégulières.	Pté orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Cristaux groupés en amas de formes irrégulières.	Pté orangé rouge ne constitue pas de dépôt cristallisé.	Pté orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Cristaux allongés et effilés.
<i>Acide picrique.</i>	Pté jaune constitue assez rapidement un dépôt cristallisé jaune orangé. Cristaux allongés formant des assemblages longs et effilés.	Pté jaune constitue lentement un dépôt cristallisé jaune clair. Cristaux donnant des figures allongées, parfois arborescentes.	Pté jaune constitue assez rapidement un dépôt cristallisé. Lamelles assemblées donnant des figures géométriques irrégulières.	Pté jaune constitue très lentement un dépôt cristallisé délicat à caractériser.	Pté jaune constitue rapidement un dépôt cristallisé. Cristaux assemblés donnant des figures allongées et dentelées.
<i>Chromate de potassium.</i>	Pté jaune orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Assemblages de fines aiguilles donnant des figures arborescentes.	Pté jaune orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Cristaux assemblés les uns avec les autres en donnant des figures irrégulières.	Pté jaune orangé constitue rapidement un dépôt cristallisé. Assemblages de cristaux donnant des figures très caractéristiques.	O	Pté cristallin jaune orangé se formant peu à peu dans les eaux mères. Cristaux présentant des figures géométriques irrégulières à angles nets quelques hexagones.

ou rouge orangés qui constituent des produits cristallisés permettant également la caractérisation du composé qui est entré en réaction.

Ainsi, avec un de ces trois réactifs, il est possible de caractériser et de différencier les uns des autres les cinq anesthésiques locaux que nous venons d'étudier.

CONCLUSION

Des réactions que nous avons effectuées sur les cinq anesthésiques locaux, objet de notre travail, nous avons pu en dégager quelques-unes susceptibles de fournir des renseignements suffisants permettant la caractérisation de ces composés et leur différenciation.

D'après nos observations :

1^o Il est possible d'obtenir des indications nettes avec les réactions de coloration effectuées sur le produit sec.

2^o Nous pouvons caractériser la Pantocaïne en solution aqueuse à 1 pour 100 par l'emploi du réactif de Mandelin et du chlorure de zinc, et le sulfate de Butelline, également en solution aqueuse à 1 pour 100, par l'emploi du ferrocyanure de potassium.

3^o L'hélianthine, l'acide picrique et le bichromate de potassium conduisent à des produits cristallisés de formes suffisamment différenciées pour permettre la caractérisation de ces divers composés.

Enfin, les réactions que nous indiquons sont faciles à réaliser et peuvent être employées utilement pour la vérification de ces divers anesthésiques lors de leur entrée dans l'officine.

TABLE DES MATIÈRES

—:—

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

I — Anesthésie générale	15
II — Anesthésie locale	19
III — Les anesthésiques locaux de synthèse	23
IV — Le tableau C	33

DEUXIÈME PARTIE

I — Amino-alcools primaires	43
<i>a — La Pantocaïne</i>	43
<i>b — La Butelline</i>	63
<i>c — La Larocaïne</i>	83
II — Amino-alcools secondaires	103
<i>La Tutocaïne</i>	103
III — Amino-alcools tertiaires	113
<i>L'Alypine</i>	113
IV — Caractérisation et différenciation des anesthésiques locaux étudiés.....	129
CONCLUSION	137

En ma qualité de censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre : « De quelques anesthési-
ques locaux de synthèse inscrits
au tableau C »

par Mr Coste Raymond

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 27 Juin 1939

Le Professeur,

A. FAUCON

Vu :

Montpellier, le 29 Juin 1939

Le Doyen,

A. ASTRUC

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 1er Juillet 1939

Le Recteur,

PARISELLE

IMPRIMERIE
MACABET FRÈRES
VAISON-LA-ROMAINE
(Vaucluse)
